
Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie
Direktor: Prof. Dr. med. C. Vogelmeier
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen
und Marburg GmbH, Standort Marburg

**Pilotstudie zur nicht-invasiven Messung des
intrinsischen PEEP bei Patienten mit stabiler chronisch
obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) unter nicht-
invasiver Beatmung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von

Yvonne Alt

aus Titisee-Neustadt

Marburg 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am
06.07.2012

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. U. Köhler

1. Korreferent: PD Dr. C. Kill

Meinen Eltern gewidmet;
für so vieles

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	III
Zusammenfassung	V
Summary	VII

1. Einleitung

1.1 Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	1
1.1.1 Akute Exazerbation der COPD	6
1.1.2 Ventilatorische Insuffizienz bei COPD-Patienten	7
1.2 Nicht-invasive Beatmung	8
1.2.1 CPAP	10
1.3 Intrinsischer PEEP	11
1.3.1 Messung des intrinsischen PEEP	12
1.4 Wirkung der NIV bei hyperkapnischer AECOPD	13
1.5 Die respiratorische Induktionsplethysmographie	15
1.6 Schlaf und Schlafstadien	16
1.7 Schlafbezogene Atmungsstörungen	18
1.7.1 Obstruktive Schlafapnoe des Erwachsenen	18
1.7.1.1 Pathophysiologie der Obstruktiven Schlafapnoe	19
1.7.1.2 Diagnostik und Therapie der Obstruktiven Schlafapnoe	21
1.8 COPD und Obstruktive Schlafapnoe des Erwachsenen	22

2. Fragestellung

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten	26
3.1.1 Einschlusskriterien	27
3.1.2 Ausschlusskriterien	27
3.2 Methode	28
3.3 Technische Durchführung der Studie	29
3.3.1 Ableitung der Polysomnographieparameter	29

3.3.2 Messtechnik	30
3.4 Auswertung	32
3.4.1 Schlafstadienklassifikation	32
3.4.2 Auswertung der Studienaufzeichnungen	33
3.4.2.1 Automatische Auswertung des PEEPi mittels Ösophagusdrucksonde.....	33
3.4.2.2 Automatische Auswertung des PEEPi mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie	38
3.4.2.3 Automatische Auswertung des PEEPi mittels Bildung des Inspirations/Expirations-Verhältnis.....	40
3.4.3 Statistische Datenanalyse.....	42
4. Ergebnisse	43
4.1 Kollektivbeschreibung	43
4.2 Daten der Polysomnographie.....	45
4.3 Datenauswertung	46
5. Diskussion	59
5.1 Methode	59
5.1.1 Studiendesign	59
5.1.2 Patientenkollektiv	59
5.1.3 Durchführung	61
5.1.4 Ösophagusdrucksonde	61
5.1.5 Respiratorische Induktionsplethysmographie	62
5.1.6 Inspirations-/Expirations-Verhältnis.....	63
5.2 Diskussion des Verfahrens zur automatischen Analyse des intrinsischen PEEP und der Atemarbeit (PC-Programm).....	63
5.3 Diskussion der Ergebnisse.....	65
5.3.1 Schlafeffizienz.....	65
5.3.2 Intrinsischer PEEP	66
5.3.2.1 Ermittlung mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie .	66
5.3.2.2 Ermittlung mittels Inspirations-/Expirations-Verhältnis	68
5.4 Zusammenfassende Beurteilung und klinische Relevanz	68
6. Ausblick	73
7. Literaturverzeichnis	74

8. Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	85
9. Danksagung.....	86

Abkürzungsverzeichnis

EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FEV ₁ %	Relative Einsekundenkapazität
FEV ₁ /VC %	Verhältnis der relativen Einsekundenkapazität zur Vitalkapazität, auch Tiffeneau-Index genannt
FRC	Funktionelle Residualkapazität, setzt sich zusammen aus expiratorischem Reservevolumen und Residualvolumen. Die Menge Luft, die nach einer normalen Ausatmung in der Lunge verbleibt.
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IC	Inspiratorische Kapazität
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
MW	Mittelwert
nBiPAP	Nasal Biphasic Positive Airway Pressure
nCPAP	Nasal Continuous Positive Airway Pressure
NYHA	New York Heart Association – zur Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
PLM	Periodic Limb Movement, periodische Beinbewegungen
RV	Residualvolumen, beschreibt das Volumen, das nach maximaler Expiration in der Lunge verbleibt
SA	Standardabweichung
TGV	Intrathorakales Gasvolumen
TIB	Time In Bed, gesamte Bettzeit

Abkürzungsverzeichnis

TLC	Totale Lungenkapazität, jenes Volumen, das sich nach maximaler Inspiration in der Lunge befindet. Setzt sich zusammen aus Vitalkapazität und Residualvolumen
TST	Total Sleep Time, Gesamtschlafzeit

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des intrinsischen PEEP	13
Abbildung 2: Hypnogramm	17
Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Obstruktiver Schlafapnoe und kardiovaskulären Erkrankungen	20
Abbildung 4: Durchführung einer Studiennacht	29
Abbildung 5: Messtechnik	31
Abbildung 6: Anschlussplan der Messtechnik	32
Abbildung 7: Beispiel einer starken Überlagerung durch EKG-Artefakte im pOes2-1-Signal	34
Abbildung 8: Automatische Bestimmung der Inspirationszeiten	35
Abbildung 9: Automatische Bestimmung des Beginns der Atemarbeit I	36
Abbildung 10: Automatische Bestimmung des Beginns der Atemarbeit II	36
Abbildung 11: Beispiel einer beatmungsdruckbezogenen Darstellung der ermittelten intrinsischen PEEP-Werte mittels Ösophagusdrucksonde	37
Abbildung 12: Automatische Bestimmung des Beginns der Atemarbeit mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie (RIP)	39
Abbildung 13: Beispiel einer beatmungsdruckbezogenen Darstellung der ermittelten intrinsischen PEEP-Werte mittels Induktionsplethysmographie	40
Abbildung 14: Beispiel einer beatmungsdruckbezogenen Darstellung der ermittelten Inspirations- zu Expirationszeiten	41
Abbildung 15: Beispiel einer Drucktreppe in nCPAP-Modus	46
Abbildung 16: Abweichungen pOes2-1 – Thorax-Atemgurt	48
Abbildung 17: Abweichungen pOes2-1 – Abdomen-Atemgurt	49
Abbildung 18: Abweichungen pOes2-1 – Inspirations-/Expirations-Verhältnis	49
Abbildung 19: Patient 01 Abweichungen pOes2-1 – Thorax-Atemgurt	54
Abbildung 20: Patient 01 Abweichungen pOes2-1 – Abdomen	54
Abbildung 21: Patient 01 Abweichungen pOes2-1 – I/E-Verhältnis	55
Abbildung 22: Patient 03 Abweichungen pOes2-1 – Thorax-Atemgurt	57
Abbildung 23: Patient 03 Abweichungen pOes2-1 – Abdomen	57
Abbildung 24: Patient 03 Abweichungen pOes2-1 – I/E-Verhältnis	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der COPD	4
Tabelle 2: Anthropometrische Daten	43
Tabelle 3: Beatmungseinstellungen	44
Tabelle 4: Arousals und Weckreaktionen	45
Tabelle 5: Verteilung der Schlafstadien	47
Tabelle 6: Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho für alle Ereignisse	50
Tabelle 7: Verteilung der schlafbezogenen Atmungsstörungen	51
Tabelle 8: Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho für das Kriterium "keine schlafbezogenen Atmungsstörungen"	51
Tabelle 9: Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho für das Kriterium "geringe schlafbezogenen Atmungsstörungen"	52
Tabelle 10: Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho für das Kriterium "starke schlafbezogenen Atmungsstörungen"	52

Zusammenfassung

Die nicht-invasive Beatmung wird in der Therapie des COPD-bedingten chronischen oder akuten respiratorischen Versagens eingesetzt. Durch Applikation von CPAP kann der intrinsische PEEP kompensiert und dadurch die respiratorische Muskelanstrengung reduziert werden. Eine exakte Messung des individuellen intrinsischen PEEP ist nötig, um eine optimale Beatmungseinstellung zu finden, bei der die Atemarbeit reduziert und eine zusätzliche Lungenüberblähung verhindert wird. Derzeit stellt die Ösophagusdrucksonde die standardisierte und vielfach verwendete Technik für die Messung des intrinsischen PEEP dar, sie ist jedoch invasiv und häufig klinisch schwierig durchführbar.

In der vorliegenden Studie wurden zwei nicht-invasive Messmethoden zur Ermittlung des intrinsischen PEEP untersucht. Durch Messung der Atembewegungen mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie bei gleichzeitiger Aufzeichnung des Atemflusses an der Beatmungsmaske sollte überprüft werden, ob aus der zeitlichen Verschiebung beider Signale auf den intrinsischen PEEP rückgeschlossen werden kann. Desweiteren wurde untersucht, ob durch Bildung des Verhältnisses zwischen Inspiration und Expiration der intrinsische PEEP bestimmt werden kann. Außerdem sollte geklärt werden, ob die Ermittlung des intrinsischen PEEP in allen Schlafstadien problemlos möglich ist, ob Schlafbezogene Atmungsstörungen oder andere Faktoren einen Einfluss auf die Messungen haben und ob die Messungen Weckreaktionen verursachen.

In der Studie wurden beide zu untersuchenden Ansätze mit der Standardmethode verglichen. Dafür wurden 12 Patienten mit stabiler COPD und lungenfunktionsanalytisch nachgewiesener Lungenüberblähung untersucht. Die Messungen enthielten eine vollständige Polysomnographie inklusive respiratorischer Induktionsplethysmographie (Thorax- und Abdomen-Atemgurt), mit zusätzlicher Ösophagusdruckmessung mittels einer piezoelektrischen Doppeldrucksonde. Während der Studiennacht wurden mehrere Drucktreppen mit Applikation eines nasalen CPAP-Drucks (nCPAP) mit den Druckstufen von 4mbar - 12mbar mit der Dauer von 20 Sekunden und 60 Sekunden pro Druckstufe appliziert. Die Drucktreppen wurden im Wachzustand sowie bei

stabilem Schlaf durchgeführt. Die Daten wurden mit der Software *EDF-Trace* (Schlaflabor Marburg) automatisch analysiert sowie visuell nachkontrolliert. Die Ergebnisse wurden beatmungsdruckbezogen dargestellt und die Unterschiede in den ermittelten intrinsischen PEEP der verschiedenen Methoden mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho auf Signifikanz geprüft.

Es konnten nur geringe Korrelationen zwischen den einzelnen Verfahren festgestellt werden, so zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von $r=0,524$ zwischen Thorax-Atemgurt und Standardmethode, $r=0,383$ zwischen Abdomen-Atemgurt und Standardmethode, sowie $r=0,272$ beim Vergleich des Inspirations- zu Expirationsverhältnis und Standardmethode.

Es konnte gezeigt werden, dass die untersuchten nicht-invasiven Methoden derzeit die Standardmethode bei der Ermittlung des intrinsischen PEEP nicht ersetzen können. Im Hinblick auf die respiratorische Induktionsplethysmographie mittels Thorax-Atemgurt konnten vielversprechende Tendenzen festgestellt werden, die jedoch in größeren Studienpopulationen weiter untersucht werden müssen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Ermittlung des intrinsischen PEEP schlafbeeinträchtigend ist. In der kleinen Studienpopulation wurden Faktoren beobachtet, die die Ergebnisse möglicherweise beeinflussen können: der Grad einer Adipositas und die Höhe des Residualvolumens. Der Einfluss dieser Faktoren muss jedoch in einer größer angelegten Studie überprüft werden. Schlafbezogene Atmungsstörungen konnten als Störfaktoren in dieser Studie nicht bestätigt werden. Die Messungen zeigten desweiteren, dass der intrinsische PEEP durch einen extern applizierten Druck nicht vollständig kompensiert werden kann und bei zu hohem Druck der intrinsische PEEP noch weiter zunimmt. Umso wichtiger ist es, eine zuverlässige, nicht-invasive Methode zu finden, die den intrinsischen PEEP individuell exakt misst.

Summary

Non-invasive positive pressure ventilation is known to improve the outcome in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). By applying an external Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) the intrinsic PEEP can be compensated and therefore respiratory muscle effort can be minimized. The exact measurement of intrinsic PEEP seems essential concerning an optimal ventilator setting in order to reduce work of breathing and avoid hyperinflation. The gold standard for measuring intrinsic PEEP is an esophageal catheter. However, esophageal pressure measurement is invasive and difficult to obtain in clinical routine for example in patients with acute COPD exacerbation.

The purpose of this study was to evaluate two methods of non-invasively determining the intrinsic PEEP. Respiratory movements were recorded by inductive plethysmography simultaneously with respiratory flow to determine whether the time delay between both signals is in accordance with the intrinsic PEEP. Furthermore we generated the inspiration to expiration ratio to determine the intrinsic PEEP. In addition the study was to clarify if the detection of the intrinsic PEEP is possible in all sleep stages, whether sleep associated breathing disorders or other factors have an influence on the measurements and if the examination itself causes arousals.

Both methods were compared with the gold standard for measuring intrinsic PEEP. Therefore 12 patients were included with a history of COPD, all stable in GOLD stage II to IV and marked hyperinflation. Patients were measured in a sleep lab with standard polysomnography including thoracic and abdominal inductive plethysmography. In addition esophageal and gastric pressures were recorded via catheter. Several times during the night, nasal pressure was increased from 4 to 12 mbar in steps of one mbar, each step lasting 20 seconds or 60 seconds. These pressure ramps were passed both awake and in stable sleep. The software *EDF-Trace* (Sleep lab Marburg) automatically analyzed the data, which were also visually controlled. The results were illustrated in relation to the CPAP pressure and the differences in detected intrinsic PEEP by the different methods were verified on statistical significance using the correlation coefficient by Spearman-Rho.

Low statistical correlations between the different methods were found. Concerning thoracic inductive plethysmography the correlation coefficient was $r=0,524$, $r=0,383$ regarding abdominal inductive plethysmography and $r=0,272$ in comparison of the inspiration to expiration ratio to the esophageal catheter.

In conclusion, both non-invasively methods are unable to replace the gold standard for measuring intrinsic PEEP. The thoracic inductive plethysmography has shown promising tendency, but it has to be examined furthermore in larger studies.

The results also show that determining intrinsic PEEP affects sleep. In this small study it was discovered, that factors like the level of adipositas and the level of residual volume can affect the results potentially. Larger studies will be needed to verify their influence. Sleep associated breathing disorders were not a disturbing factor. In all patients applying an external pressure did not completely eliminate intrinsic PEEP and a further increase in external pressure did lead to a steady rise of the intrinsic PEEP. Therefore it is really important to find a safe non-invasively method which determinates the intrinsic PEEP exactly.

1. Einleitung

1.1 Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Die COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) ist eine Erkrankung, die für das gegenwärtige und zukünftige Gesundheitssystem weltweit eine große Herausforderung darstellt. So gilt die COPD als eine der führenden Ursachen der weltweiten Todesursachen (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2010), (Niewoehner, 2010). Das Global Burden of Disease – Projekt der Weltgesundheitsorganisation (WHO) nennt die COPD als viert häufigste Todesursache weltweit in 2004 (World Health Organization, 2008) und schätzt bis 2020 eine Steigerung der Mortalität und damit einen Aufstieg zur dritthäufigsten Todesursache (Buist et al., 2007). Die Erkrankung verkürzt nach Schätzungen der WHO die Lebenserwartung um durchschnittlich 9 Jahre (Buist et al., 2007). Weltweit sind 9,8% aller Männer und 5,6% aller Frauen von dieser Erkrankung betroffen (Halbert et al., 2006), wobei die Prävalenz bei Frauen in den nächsten Jahren bedingt durch den zunehmenden Nikotinkonsum des weiblichen Geschlechts wahrscheinlich ansteigen wird (Mannino and Buist, 2007). Auch steigt die Prävalenz mit Zunahme des Alters, so dass sie weltweit im Alter über 40 Jahren mehr als 10% beträgt (Chapman et al., 2006). Jedoch schätzt die GOLD die COPD aufgrund uneinheitlich angewandter Definitionen als weltweit unterdiagnostiziert und somit signifikant unterschätzt ein (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2009).

Die COPD ist eine progredient verlaufende, nicht vollständig reversible chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, die durch eine progressive Verminderung des expiratorischen Atemflusses charakterisiert ist. Von zentraler Bedeutung ist eine abnorme Entzündungsreaktion im Bereich der kleinen Atemwege, die durch Inhalation von Partikeln und Gasen ausgelöst wird (Celli et al., 2004a). Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung einer COPD stellt in den entwickelten Ländern das Zigarettenrauchen dar (Rabe et al., 2007), (Kohansal et al., 2009). Lundbaeck et al. schätzt, dass 50% aller

Raucher eine COPD entwickeln (LUNDBAECK et al., 2003) im Gegensatz zu 15-20%, die seit Jahrzehnten in der Literatur angegeben werden (Fletcher C et al., 1976), (Rennard and Vestbo, 2006). Andere Risikofaktoren sind die berufliche Exposition mit Staub- und Rauchpartikeln (Blanc et al., 2009), niedriger Sozial- und Bildungsstatus (Agusti and Celli, 2011) und genetische Defekte wie zum Beispiel der α 1-Antitrypsinmangel (Koehnlein and Welte, 2008), (Koczulla et al., 2008). In Entwicklungsländern stellt das Kochen und Heizen am offenen Feuer einen bedeutenden Risikofaktor dar (Hu et al., 2010). Auch in anderen Ländern, wie z.B. in Indien, Türkei oder China erhöht das Verbrennen von Biomasse (z.B. Holz, Holzkohle, Gemüseabfall und Tierkot) bei nichtrauchenden Frauen das Risiko für die Entwicklung einer COPD (Salvi and Barnes, 2009).

Die COPD kann sich in einer chronisch obstruktiven Bronchitis und/oder einem Emphysem ausdrücken. Nach der WHO-Definition liegt eine chronisch obstruktive Bronchitis vor, wenn Husten und Auswurf in wenigstens drei aufeinander folgenden Monaten in mindestens zwei aufeinander folgenden Jahren bestehen (Vogelmeier et al., 2007a). Ein Emphysem ist definiert als eine irreversible Erweiterung der terminalen Bronchiolen mit Zerstörung des Lungenparenchyms (Vogelmeier et al., 2007a). Verschiedene Mechanismen, die sich wechselseitig bedingen können, spielen bei der Entwicklung einer COPD eine Rolle. Durch die Inhalation von Gasen und Partikeln z.B. aus dem Zigarettenrauch kommt es über einen Einstrom von Entzündungszellen wie Makrophagen, Neutrophilen und CD8-positiven T-Lymphozyten in die Atemwege zu einer chronischen Entzündung (Joos and Barnes, 2010), (Stockley et al., 2009). In diesem Zusammenhang kommt es durch ein Missverhältnis zwischen Proteasen und Proteasen-Inhibitoren (z.B. α 1-Antitrypsin) zu einem Verlust der elastischen Wandstrukturen in den Alveolen, aufgrund dessen diese den Atembewegungen nicht mehr folgen können und schließlich platzen. Anstelle funktionstüchtiger Alveolen bilden sich größere Bullae, in denen kein Gasaustausch mehr stattfinden kann und es kommt zu einer Überblähung des Lungengewebes. Desweiteren besteht ein Ungleichgewicht zwischen reaktiven Sauerstoffmetaboliten und Antioxidantien,

sodass die Lunge einem oxidativen Stress ausgesetzt ist, welche zu Dysfunktionen von Zellen führen kann (MacNee, 2005). Einen weiteren pathogenetischen Faktor stellt die gesteigerte Apoptose von Strukturzellen der Lunge dar, der ebenso zu einer Destruktion des Lungengewebes und zu einer Ausbildung eines Emphysems beiträgt (Demedts et al., 2006).

Bei COPD-Patienten liegen Emphysem und Obstruktion in unterschiedlich starken Ausprägungen vor, so dass nach klinischen Kriterien bereits 1968 zwei Phänotypen unterschieden wurden (Filley et al., 1968):

1. Der emphysematöse Typ („Pink Puffer“) mit führendem Emphysem, niedrigem Body Mass Index (BMI), ausgeprägter Dyspnoe und respiratorischer Partialinsuffizienz
2. Der bronchitische Typ („Blue Bloater“) mit führender Obstruktion, hohem BMI, ausgeprägter Zyanose mit Polyglobulie und respiratorischer Globalinsuffizienz.

Die drei häufigsten Symptome der COPD sind Husten, Auswurf und eine Belastungsdyspnoe, wobei chronischer Husten häufig das Initialsymptom darstellt (Vogelmeier et al., 2007a). Bei fortschreitender Erkrankung kommt es zu einer Progression der Belastungsdyspnoe, die starke Einschränkungen der Tagesaktivitäten zur Folge hat (Ambrosino and Strambi, 2004). Meist wird die Progression der Atemwegobstruktion von einer Zunahme der Exazerbationsfrequenz begleitet (siehe Kapitel 1.1.1).

Eingeteilt wird die COPD nach den GOLD Kriterien in vier Schweregrade, die in Tabelle 1 dargestellt werden. Die Ermittlung des aktuellen Stadiums geschieht anhand spirometrischer Parameter, die nach Verabreichung eines Bronchodilatators (sogenannte „post-Broncholyse“) gemessen werden:

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der COPD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2009)

Stadium	FEV ₁ /FVC	FEV ₁
I leicht	<70%	≥80%
II mittel	<70%	50% - <80%
III schwer	<70%	30% - <50%
IV sehr schwer	<70%	<30% oder <50% mit chronischer respiratorischer Insuffizienz*

* definiert als PaO₂ < 60mmHg und/oder PaCO₂ > 45mmHg

Die bedeutendste Manifestation der Luftflussobstruktion in der COPD ist die reduzierte Einsekundenkapazität (FEV₁) und die langsame forcierte Entleerung der Lunge, die forcierte Vitalkapazität (FVC), sodass das Verhältnis FEV₁/FVC weniger als 70% beträgt (Seemungal et al., 2009). Nach diesen Kriterien wird der Schweregrad vor allem über die Einsekundenkapazität, also das forcierte expiratorische Volumen in der ersten Sekunde, bestimmt. Ein weiterer Index ist der BODE-Index, der vier unabhängige Überlebensfaktoren der COPD berücksichtigt: B: Body-Mass-Index (BMI), O: Obstruktionsausmaß gemessen anhand der FEV₁, D: Atemnot (dyspnoea) gemessen mittels eines modifizierten Medical Research Council (MMRC) Score, E: körperliche Belastbarkeit (exercise capacity), eruiert mit einem 6-Minuten-Gehtest. Mit diesem Index sind Punkte von 0 bis 10 erreichbar, wobei eine hohe Punktzahl mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Der BODE-Index erweist sich als besserer Prädiktor der Mortalität als die Stadieneinteilung nach GOLD (Celli et al., 2004b) und eignet sich auch für die Vorhersage der Schwere und Anzahl von Exazerbationen (Marin et al., 2009).

Bei einer Lungenüberblähung kommt es zur Abflachung und zum Tiefstand des Zwerchfells, mit der Folge eines Funktionsverlustes des wichtigsten Atemmuskels und somit zu einer zunehmenden Einschränkung der Atemmechanik. Die Atemmittellage verlagert sich zur Inspiration hin in Richtung der totalen Lungenkapazität TLC (= das Volumen, das nach maximaler Inspiration in der Lunge verbleibt). Die Überblähung lässt sich anhand von

Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie bestimmen. Hierbei sind die funktionelle Residualkapazität (FRC) (setzt sich zusammen aus expiratorischem Reservevolumen und Residualvolumen) und das intrathorakale Gasvolumen (TGV) erhöht (Vogelmeier et al., 2007a). Dadurch nehmen die inspiratorische Kapazität (IC) bzw. die Vitalkapazität (VC) (=Atemzugvolumen + inspiratorischem Reservevolumen + expiratorischem Reservevolumen) ab. Cazzoia et al. vermuten, dass die Vergrößerung des Residualvolumens durch den Atemwegverschluss oder durch extreme Flusslimitationen bedingt sein dürften (Cazzola et al., 2008). Die Überblähung lässt sich besonders mit den Parameter RV/TLC und TGV/TLC quantifizieren (Dierkesmann et al., 2009) und der Quotient IC/TLC gilt zudem als signifikanter Prädiktor der Mortalität bei COPD (Cazzola et al., 2008).

Neue Erkenntnisse haben gezeigt, dass die COPD nicht mehr als eine ausschließliche Erkrankung der Lunge angesehen werden kann. So beschreiben verschiedene Autoren signifikante extrapulmonale Effekte, wie z.B. eine Assoziation mit chronischer Anämie (Similowski et al., 2006) und verschiedene Komorbiditäten, wie Lungenkrebs (Sin and Man, 2008), Osteoporose (Vrieze et al., 2007), Skelettmuskeldysfunktionen (Man et al., 2009), Depression (Schneider et al., 2010) und Schlafstörungen (Sharafkhaneh et al., 2009), (Barnes and Celli, 2009) sowie kardiale Komorbiditäten (Sin and Man, 2005), (MacNee et al., 2008). Hierbei ist zu erwähnen, dass die Komorbiditäten teilweise durch die medikamentöse COPD-Therapie mit verursacht sein können (Osteoporose, Skelettmuskeldysfunktionen). Die hohe Mortalität der COPD wird somit nicht allein durch die pulmonalen Manifestationen verursacht, sondern auch zu einem großen Teil von ihren Komorbiditäten bedingt (Young et al., 2007). Es ist noch nicht abschließend geklärt in welcher Verbindung diese Erkrankungen miteinander stehen, ein Erklärungsversuch könnten inflammatorische Mechanismen darstellen (Greulich et al., 2009).

Nach den Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga stellen Prävention, medikamentöse, nicht-medikamentöse Behandlung und apparative bzw. operative Verfahren die Therapieoptionen der COPD dar (Vogelmeier et al., 2007a). Dabei ist die wichtigste Maßnahme, um die Entwicklung und

Progression zu verhindern, der Verzicht auf das Tabakrauchen. Die nicht-medikamentöse Behandlung umfasst Patientenschulung, Ernährungsberatung, Physiotherapie und körperliches Training. Besonders vom körperlichen Training profitieren die Patienten mit COPD bezüglich Belastbarkeit und Linderung von Dyspnoe und Ermüdbarkeit (Evidenzgrad A) (Vogelmeier et al., 2007a), (Spencer et al., 2010). In der medikamentösen Behandlung werden β_2 -Sympathomimetika, Glukokortikoide, Theophyllin, Mukopharmaka und Antibiotika eingesetzt. Zur apparativen Therapieoptionen zählen Langzeitsauerstofftherapie, nicht-invasive Beatmung (siehe Kapitel 1.2) und operative Verfahren (Bullektomie, Emphysemchirurgie, Lungentransplantation). Eine wichtige Komponente im Langzeitmanagement der COPD stellt die pulmonale Rehabilitation dar (Evidenzgrad A) (Vogelmeier et al., 2007b). Das Ziel der Rehabilitation ist neben der Minimierung der respiratorischen Beschwerden auch die Verbesserung der Lebensqualität und die psychische und physische Anteilnahme im Alltag von COPD-Patienten. Studien haben gezeigt, dass COPD-Patienten aller Stadien von rehabilitativen Maßnahmen profitieren, die darauf bestimmt sind, die Belastbarkeit zu verbessern und Beschwerden wie Dyspnoe und Müdigkeit zu beseitigen (Nici et al., 2006).

1.1.1 Akute Exazerbation der COPD

Exazerbationen stellen besonders bedeutsame Prognosefaktoren der COPD dar (Soler-Cataluna et al., 2005), die auf eine Instabilität oder Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten und auf eine Progression der Erkrankung hinweisen (Vogelmeier et al., 2011). Exazerbationen werden mit der Entwicklung von Komplikationen assoziiert, so stellt die schwere akute Exazerbation der COPD (AECOPD) die häufigste Ursache für die hyperkapnische akute respiratorische Insuffizienz dar (Schoenhofer and Jerrentrup, 2009). Da auch die Mortalität durch Exazerbationen stark erhöht wird (Ai-Ping et al., 2005), ist die Prävention von diesen akuten Verschlechterungen ein Hauptziel in der Therapie der COPD (Vogelmeier et al., 2011). Eine Exazerbation ist als ein Ereignis im Verlauf der COPD definiert, das durch eine Änderung der Dyspnoe, des Hustens und/oder des Auswurfs charakterisiert ist (Vogelmeier et al., 2007a). Akute Verschlechterungen können

bei Patienten mit COPD häufig auftreten, die jährliche Rate wird auf 0,5 – 3,5% pro Patient geschätzt. Je nach Schweregrad der Exazerbation variiert die Prognose (Seemungal et al., 2009). Die wahrscheinlich wichtigsten Ursachen für eine Exazerbation sind Infektionen vor allem durch *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken (Vogelmeier et al., 2007a)), wobei COPD-Exazerbationen besonders in den Wintermonaten auftreten (Sethi and Murphy, 2008), (Sethi et al., 2009).

Je nach Schweregrad erfolgt die Therapie medikamentös mithilfe von Bronchodilatoren (Anticholinergika, β_2 -Sympathomimetika, Theophyllin), Glukokortikosteroide und Antibiotika. Weitere Therapieoptionen stellen die Behandlung mit Sauerstoff und die nicht-invasive Beatmung dar (Vogelmeier et al., 2007a). Bei einer schweren Exazerbation führen die Atemwegsobstruktion und der Verlust der elastischen Rückstellkräfte zu einer dynamischen Überblähung der Lunge mit Ausbildung eines intrinsischen positiven endexpiratorischen Drucks (PEEPi), der die Atemarbeit der inspiratorisch wirksamen Atemmuskeln erhöht (siehe Kapitel 1.3). Die nicht-invasive Beatmung entlastet hierbei die Atemmuskulatur bis zur Beseitigung der Exazerbationsursache (Vogelmeier et al., 2007a) (siehe Kapitel 1.2).

1.1.2 Ventilatorische Insuffizienz bei COPD-Patienten

Bei der COPD ist die ventilatorische Insuffizienz multifaktoriell bedingt. Es kommt zu einer Erhöhung der atemmuskulären Belastung sowie zu einer reduzierten Kapazität der inspiratorischen Atemmuskulatur. Die Erhöhung der Belastung der Atemmuskulatur kann durch eine Erhöhung der Atemwegswiderstände (durch Atemwegsobstruktion), ein erhöhter intrinsischer PEEP, Verkürzung der Inspirationszeit und Komorbiditäten wie z.B. Herzinsuffizienz oder Anämie bedingt sein. Für die Reduzierung der atemmuskulären Kapazität sind Lungenüberblähung, Abflachung des Zwerchfells, Störung der Atemmechanik, Myopathie oder Komorbiditäten wie z.B. Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus, verantwortlich (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V, 2009). Bei der akut exazerbierten COPD kommt es im Rahmen der Entzündung zu einer Zunahme der Obstruktion und dadurch zu einer Erhöhung der atemmuskulären

Belastung. Bei zunehmender Überlastung der inspiratorischen Atemmuskulatur wird die Ventilation gedrosselt, um ein akutes Atempumpversagen zu verhindern. Die Folge ist eine alveoläre Hypoventilation mit chronischer Hyperkapnie (Kabitz and Windisch, 2007). Sekundär kommt es durch die Hypoventilation auch zu einer Hypoxämie, sodass eine respiratorische Globalinsuffizienz entsteht (Koehler et al., 2006).

1.2 Nicht-invasive Beatmung

Die nicht-invasive Beatmung (noninvasive ventilation = NIV) ist eine künstliche, mechanische Ventilation der Lungen ohne Zuhilfenahme eines invasiven Beatmungszugangs. Der Beatmungszugang liegt außerhalb des Körpers meist in Form einer Gesichtsmaske (Nasenmaske oder Nasenmundmaske) vor (Schonhofer and Sortor-Leger, 2002). Die nicht-invasive Beatmung ist weit verbreitet und wird bei verschiedenen Ursachen von chronisch hyperkapnischen respiratorischem Versagen, unter anderem auch infolge von obstruktiven Atemwegserkrankungen angewandt (Khilnani and Banga, 2008). Das Standardverfahren der nicht-invasiven Beatmung stellt heutzutage die Überdruckbeatmung dar (noninvasive positive pressure ventilation = NPPV) (Mehta and Hill, 2001). Dabei wird mittels eines maschinell erzeugten positiven Drucks die Lunge während der Einatmung belüftet. Die Ausatmung erfolgt passiv durch die elastischen Rückstellkräfte der Lunge beim Wegfallen des maschinellen Überdrucks. Nach abgeschlossener Inspiration wird durch das Beatmungsgerät der atmosphärische Druck oder ein vorgewählter positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) (siehe Kapitel 1.3) appliziert. Die mechanische Beatmung sichert somit die alveoläre Ventilation und ermöglicht bei Applikation eines PEEP die Prävention und Besserung von Atelektasen (siehe Kapitel 1.3).

Besteht eine Indikation zur maschinellen Beatmung stellt sich zunächst die Frage ob die Beatmung nicht-invasiv oder konventionell über einen Tubus erfolgen sollte. Zu den Komplikationen der invasiven Beatmung durch einen endotrachealen Tubus gehören mit der größten klinischen Relevanz beatmungsassoziierte Pneumonien, die durch die Unterbrechung der Lungenreinigung (aufgehobene mukoziliäre Clearance und fehlende

Hustenmöglichkeit) begünstigt werden (Konrad et al., 1994), (Rello et al., 2002). Andere Komplikationen stellen Langzeitschäden wie zum Beispiel Kehlkopfveränderung, Trachealstenosen oder frakturierte Knorpelspangen dar (Sue and Susanto, 2003). Durch die NIV können diese ernsthaften Komplikationen verhindert werden und zusätzlich bedarf es oft keiner Sedierung und nie einer Relaxation, wie sie bei der invasiven Beatmung nötig sind. Wird ein Patient länger sediert und kontrolliert beatmet, so kommt es innerhalb von 1–2 Tagen zu einer Hypotrophie der quergestreiften Atmungsmuskulatur (Gayan-Ramirez and Decramer, 2002). Bei der NIV bleibt diese ventilatorinduzierte Hypotrophie aus, da der Patient auch bei kontrollierter Beatmung, z.B. um abzuhusten oder zu sprechen, Spontanatmungsphasen zwischengeschaltet hat (Koehler et al., 2006). Mehrere Studien haben die Rolle der nicht-invasiven Beatmung in dem akuten Therapiemanagement bei Patienten mit infektexazerbierter COPD etabliert. So konnte gezeigt werden, dass die Maskenbeatmung zu einer Reduktion der Intubationsfrequenz (Brochard et al., 1995), (Plant et al., 2000), der Behandlungsdauer auf der Intensivstation und der Mortalität im Vergleich zur konventionellen invasiven Beatmung führt (Brochard, 2003), (Ambrosino and Vaghegghini, 2007), (Lightowler et al., 2003), (Schoenhofer et al., 2008b). Vor allem Patienten mit leicht- bis mittelgradiger AECOPD mit pH-Werten zwischen 7,30 und 7,35 profitieren von einer frühzeitigen nicht-invasiven Beatmung (Plant et al., 2000).

Vor allem während der ersten Stunden der nicht-invasiven Beatmung sollte auf das Therapieansprechen in Form einer ausreichenden Ventilation geachtet werden, um ein Therapieversagen der NIV rechtzeitig zu erkennen und gegebenenfalls die Intubation einleiten zu können. Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolges sind neben den arteriellen Blutgasen die Atemfrequenz, Anzeichen von Dyspnoe und das Vigilanzniveau des Patienten (Brochard et al., 1995), (Plant et al., 2001), (Schoenhofer et al., 2008b).

Zu den Nebenwirkungen der NIV gehören Leckagen, die zu Konjunktivitiden und zum Nichterreichen von ausreichend hohen Beatmungsdrücken führen können. Druckstellen und Ulzerationen können bei nicht korrekt sitzender Nasen- oder Nasenmundmaske die Compliance des Patienten herabsetzen und zu einem Therapieabbruch führen. Daher sind individuelle korrekte

Anpassungen der Maske an die anatomischen Gesichtsverhältnisse eines Patienten sehr wichtig. Auch können zu hohe Beatmungsdrücke dazu führen, dass Luft in den Gastrointestinaltrakt gelangt (Aerophagie), was eine Symptomatik mit Blähungen, Sodbrennen und Luftaufstoßen verursachen kann (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., 2009).

Wie auch bei der invasiven Beatmung muss auch bei der NIV auf die Verhinderung von zu hohen Beatmungsdrücken geachtet werden, da diese durch Überdehnung (Volutrauma, Barotrauma) mechanisch das Alveolarepithel verletzen und somit eine weitere Schädigung der Lunge mit einer schweren Inflamationsreaktion verursachen (Oba and Salzman, 2000).

1.2.1 CPAP

Unter CPAP (continuous positive airway pressure) versteht man die Applikation eines kontinuierlichen positiven Atemwegdrucks während des gesamten Atemzyklus. Der Patient atmet spontan auf ein in Bezug auf den atmosphärischen Druck erhöhtes Atemwegdruckniveau. CPAP kann invasiv und nicht-invasiv appliziert werden. Voraussetzung für CPAP-Atmung ist eine ausreichende Spontanatmung des Patienten. CPAP bewirkt durch den positiven Druck in den Atemwegen und der Lunge eine Erhöhung der funktionellen Residualkapazität und damit eine Vergrößerung der Gasaustauschfläche, vermindert die endexpiratorische Kollapsneigung der Alveolen und kleinen Atemwege, eröffnet atelektatische Lungenareale wieder und hält sie offen (Schoenhofer et al., 2008b), (Vargas F. et al., 2012).

Ein wichtiges Einsatzgebiet der CPAP-Beatmung stellt heutzutage die Obstruktive Schlafapnoe dar (Kakkar and Berry, 2007) (siehe Kapitel 1.7.1.2). Desweiteren wird CPAP zur Verbesserung der Oxygenierung bei akuter respiratorischer Insuffizienz, wie z.B. beim kardialen Lungenödem (Winck et al., 2006) und zur Reduktion der Atemarbeit im Rahmen des Therapiemanagements der exazerbierten COPD eingesetzt (siehe Kapitel 1.4).

1.3 Intrinsischer PEEP

Der intrinsische positive endexpiratorische Druck (PEEPi), auch Auto-PEEP genannt, ist ein positiver Druck in den Alveolen am Ende der Expiration, der dadurch entsteht, dass die eingeatmete Luft in der Expirationszeit nicht komplett ausgeatmet werden kann. Dadurch bleibt am Ende der Expiration ein Luftstrom von den Alveolen zu den oberen Luftwegen bestehen, der in ein Druckgefälle von den Alveolen zu den oberen Atemwegen resultiert. Der Alveolardruck ist am Ende der Expiration positiv gegenüber dem atmosphärischen Druck in den oberen Atemwegen (Rossi et al., 1995).

Ein intrinsischer PEEP entsteht vor allem bei beeinträchtigtem Fluss in den Atemwegen, so dass der PEEPi ein indirektes Maß für den Schweregrad einer Atemwegsobstruktion darstellt (Paul L. Marino, 2008). Einen intrinsischen PEEP findet man im Allgemeinen bei COPD-Patienten, die eine akute Exazerbation erleiden, bei ausgeprägter Erkrankung mit höhergradiger Obstruktion und Lungenüberblähung, jedoch auch in chronischen Stadien (O'Donoghue et al., 2002), (Purro et al., 1998).

Ein bestehender intrinsischer PEEP sollte rechtzeitig erkannt werden, um die damit verbundenen Komplikationen des erhöhten intrathorakalen Drucks und der Überblähung zu verhindern. Ein intrinsischer PEEP kann letztendlich die gleichen Auswirkungen auf den Organismus haben wie ein extern applizierter PEEP (Hoffman et al., 1989). Diese Komplikationen beinhalten unter anderem eine hämodynamische Instabilität, ein Barotrauma der Lunge sowie eine Erhöhung der Atemarbeit (Gladwin and Pierson, 1998).

Als Atemarbeit bezeichnet man die während der Atmung geleistete Druck-Volumen-Arbeit gegen die Widerstände der Lunge, wobei sie vor allem bei der Inspiration erbracht wird, da die normale Expiration einen passiven Vorgang darstellt. Die Ermittlung der Atemarbeit ist hilfreich um die aufgewendete Energie der Atemmuskulatur quantitativ zu erfassen und um Therapieeffekte bei Erkrankungen die mit einer erhöhten Atemarbeit einhergehen, zu quantifizieren oder um bei einer Beatmungstherapie den Beatmungsdruck mit der geringsten Atemarbeit zu erlangen (Larsen R. and Ziegenfuß T., 2009). Coussa et al. fanden heraus, dass die inspiratorische Atemarbeit bei COPD-Patienten, die mechanisch beatmet wurden, doppelt so groß ist wie bei gesunden

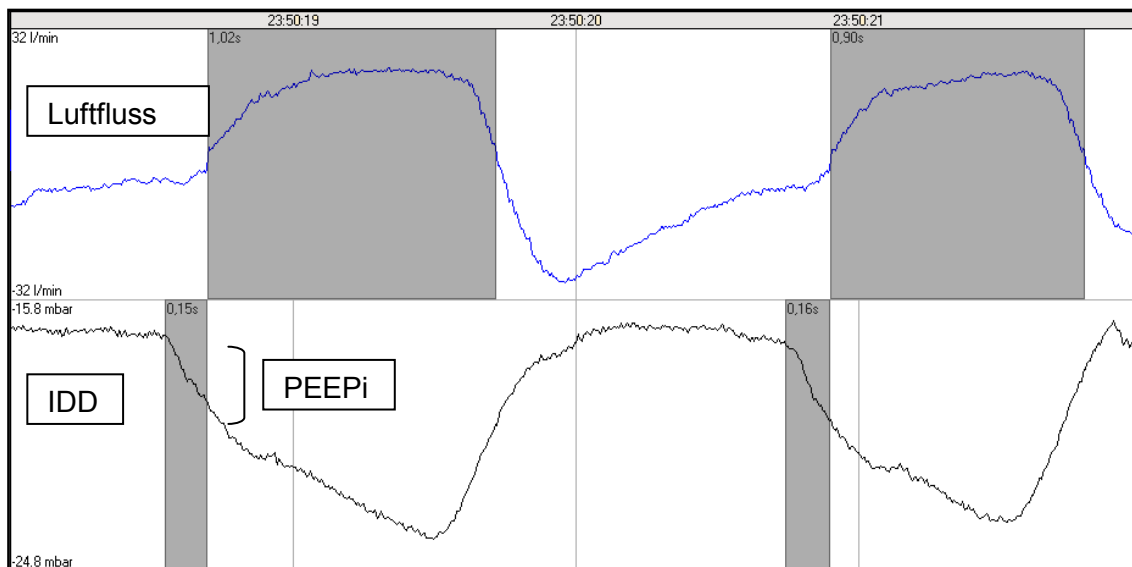
Vergleichspersonen. Diese Differenz der beiden Gruppen konnte durch ein Vorhandensein eines PEEPi erklärt werden (Coussa et al., 1993).

1.3.1 Messung des intrinsischen PEEP

Die Messung des intrinsischen PEEP gestaltet sich im klinischen Alltag problematisch (Sinderby et al., 1999). Neuere Beatmungsgeräte können den PEEPi durch Okklusionstechnik bestimmen. Hierzu wird der Expirationsschenkel am Ende der Expiration kurzfristig verschlossen und der Druckausgleich zwischen Alveole und Beatmungsgerät abgewartet. Der Restdruck im System entspricht dann dem PEEPi. Diese Methode ist jedoch nur bei sedierten, relaxierten und kontrolliert invasiv beatmeten Patienten durchführbar, da ein wacher Patient eine künstliche Unterdrückung der Inspiration nicht tolerieren würde (Bein T. and Pfeifer M., 2010), (Jubran, 1999).

Die derzeitige Standardmethode zur Ermittlung des PEEPi bei spontan atmenden Patienten stellt die Messung mittels Ösophagusdrucksonde dar (Rossi and Khirani, 2009), die einen kooperativen und wachen Patienten erfordert, um die Sonden korrekt zu platzieren. Zunächst wird zur Bestimmung der Kraftentwicklung des Zwerchfells der transdiaphragmale Druck, auch Interdiaphragmaldruck genannt (IDD), bestimmt. Hierbei werden Drücke über ösophageal und gastral einliegende Sonden (Ballonkatheter) gemessen, wobei der Ösophagusdruck (p_{es}) den Pleuradruck und der gastrale Druck (p_{gas}) den abdominalen Druck reflektiert. Die Differenz der beiden ergibt den transdiaphragmalen Druck ($p_{di} = p_{gas} - p_{es}$), der spezifisch für die Kraftentwicklung des Zwerchfells ist (Windisch and Criée, 2010), (MILIC-EMILI et al., 1964). Der intrinsische PEEP ist definiert als die Druckdifferenz von dem Beginn der negativen Bewegung im transdiaphragmalen Drucksignal, was als Start des inspiratorischen Efforts gesehen werden kann, bis zum Start des inspiratorischen Luftflusses (siehe Abbildung 1) (Brochard et al., 1989), (Jubran, 1999).

Abbildung 1: Darstellung des intrinsischen PEEP



Dargestellt sind der Luftfluss und der transdiaphragmale Druck (IDD). Die Inspiration beginnt beim Gesunden sobald der IDD positiv wird. In der dargestellten Abbildung eines Patienten mit COPD liegt jedoch ein PEEPi vor: der Patient beginnt mit der Inspiration (die erste vertikale Linie zeigt den Beginn der Inspiration an), obwohl die Expiration noch nicht abgeschlossen ist (noch vorhandener expiratorischer Luftfluss am Beginn der Inspiration). Der Patient muss zunächst einen Unterdruck aufbauen, der dem PEEPi entspricht, bevor der inspiratorische Luftfluss beginnt. Er muss somit eine erhöhte Atemarbeit aufbringen.

1.4 Wirkung der NIV bei hyperkapnischer AECOPD

Bei der COPD mit führendem Lungenemphysem bildet sich ein intrinsischer PEEP aus, d.h. ein endexpiratorischer Restflow, der von der vorangegangenen Expiration in den Atemwegen verbleibt. Der COPD-Patient muss zunächst seine Atemmuskulatur einsetzen um den intrinsischen PEEP der vorangegangenen Expiration zu überwinden, bevor ein inspiratorischer Atemgasfluss zustande kommt. Dabei ist die Anstrengung der Atemmuskulatur zunächst flussunwirksam, d.h. es entsteht eine isometrische Atemarbeit. Desweiteren ist die Atemarbeit bei der akut exazerbierten COPD durch bronchiale Obstruktion, Schleimhautschwellung und vermehrter Sekretbildung in den Atemwegen gesteigert (Bals et al., 2006). Überschreitet die Belastung der Atemmuskulatur etwa 40% der maximal möglichen Kraft, wird die sogenannte „Erschöpfungsschwelle“ erreicht (Purro et al., 2000). Die erschöpfte Atemmuskulatur führt innerhalb kurzer Zeit zur hyperkapnischen akuten

respiratorischen Insuffizienz. So stellt die schwere akute Exazerbation der COPD (AECOPD) die häufigste Ursache für die hyperkapnische akute respiratorische Insuffizienz dar (Schoenhofer and Jerrentrup, 2009). Durch die zusätzlich bestehende Überblähung bildet sich ein Zwerchfelltiefstand, der zu einer Verminderung der Muskelvorspannung mit folgender mechanischer Behinderung der Zwerchfellfunktion führt. In einer Exazerbation kommt es somit zu der schon bestehenden Funktionsstörung im Rahmen der COPD zu einer weiteren Steigerung der Atemarbeit bei gleichzeitig deutlich verminderter Kapazität der Atemmuskulatur.

Ein wichtiges Therapieprinzip der exazerbierten COPD ist die Reduktion der Atemarbeit mit Hilfe einer maschinellen Beatmung. Durch CPAP-Atmung mit einem externen PEEP muss die initial erforderliche intrapulmonale Druckerniedrigung zur Überwindung des intrinsischen PEEP nicht bis auf Atmosphärendruck, sondern nur bis auf CPAP-Niveau erfolgen (inspiratorische Druckunterstützung) (Schoenhofer et al., 2008a). Eine Verminderung der elastischen Atemarbeit ist die Folge. Der intrinsische PEEP wird somit durch den externen PEEP antagonisiert und die diaphragmale Atemarbeit (isometrische Atemarbeit) durch maschinelle Druckunterstützung reduziert (Appendini et al., 1994). Empfohlen wird hierzu ein PEEP von 80% des ermittelten PEEPi (Appendini et al., 1994). Der applizierte PEEP sollte nicht über dem PEEPi liegen, da dadurch die Hyperinflation weiter verstärkt wird (Schoenhofer and Jerrentrup, 2009). Ein extern applizierter positiver endexpiratorischer Atemwegsdruck (PEEPe) kann desweiteren die Alveolen und die kleinen peripheren Atemwege auch in der Expiration offen halten. Auch vergrößert ein PEEPe die funktionelle Residualkapazität und reduziert bzw. beseitigt verschlossene Alveolarbezirke (Atelektasen) und verbessert durch die daraus resultierende vergrößerte Gasaustauschfläche das Ventilations-/Perfusionsverhältnis und damit die Oxygenierung (Becker and Jerrentrup, 2001). Die Applikation eines positiven Atemwegsdrucks im Rahmen der nicht-invasiven Beatmung führt desweiteren zu einer Erhöhung des transpulmonalen Drucks und somit zu einer Vergrößerung des endexpiratorischen Lungenvolumens (Schoenhofer et al., 2008b).

1.5 Die respiratorische Induktionsplethysmographie

Die respiratorische Induktionsplethysmographie (engl.: respiratory inductive plethysmograph (RIP)) ist ein nicht-invasives Verfahren, das die Atemanstrengungen durch Registrierung der Atemexkursionen der Thoraxwand und Bauchdecke misst und vor allem Anwendung in der schlafmedizinischen Polysomnographie findet. Sie erfolgt über zwei elastische Bänder, die thorakal auf Höhe der Mamillen und abdominal auf Höhe des Bauchnabels angebracht werden. Ein in die Bänder eingnähter Draht funktioniert als eine elektrische Spule, wobei die Selbstinduktion der Spule zu der von der Spule umfassten Fläche proportional ist. Verändert sich die Fläche, zum Beispiel im Rahmen der Atemexkursion, ändert sich die Induktion. Die Spule ist mit einem Oszillator verbunden, welcher proportional zu den Veränderungen der Induktion frequenzmodulierte Signale aussendet, welche aufgezeichnet werden (Peter H et al., 2007).

Hoffman et al. haben bereits 1989 eine Möglichkeit vorgeschlagen, den intrinsischen PEEP mithilfe der respiratorischen Induktionsplethysmographie zu bestimmen. Diese Idee entwickelte sich aus der Überlegung, dass die FRC nur dann ansteigt, wenn ein von extern applizierter PEEP den PEEPi überschreitet und Änderungen der FRC durch Änderungen im endexpiratorischen thorakalem Gasvolumen (TGV), welches das Lungenvolumen am Ende der Expiration darstellt, wiedergespiegelt werden. Diese Änderungen des TGV können durch die RIP gemessen werden, was auch bereits in anderen Studien gezeigt wurde (Tobin et al., 1983). Der Wert des PEEPi wurde errechnet durch die Menge des externen PEEP, der appliziert werden konnte, ohne Änderungen in TGV hervorzurufen. Der ermittelte PEEPi wurde mit dem PEEPi, der mithilfe der Okklusionstechnik ermittelt wurde, verglichen und innerhalb der Studienpopulation von 20 Patienten konnte eine fast lineare Korrelation ($r=0.97$) zwischen beiden Methoden gezeigt werden (Hoffman et al., 1989). Diese Methode funktioniert jedoch nur bei intubierten Patienten, ohne dass eine Leckage im Beatmungssystem auftritt, da das Expirationsvolumen genau gemessen werden muss. Bei der nicht-invasiven Beatmung über Masken mit Expirationsventilen kommt es erfahrungsgemäß zu Leckagen, so dass diese Technik nur begrenzt angewendet werden kann. Desweiteren erfordert die

Analyse der TGV durch RIP eine genaue Kalibrierung, welche im klinischen Alltag nicht leicht durchführbar ist (Rossi et al., 1995).

1.6 Schlaf und Schlafstadien

Das Wort "schlaf" ist altgermanischen Ursprungs (gotisch "sleps" und alt-/mittelhochdeutsch "slaf") und bedeutet "schlapp werden" und ist mit dem Eigenschaftswort "schlaff" verwandt (Borbély, 1984). Schlaf ist jedoch keineswegs ein passiver Zustand, sondern ein komplexes Zusammenspiel zentral gesteuerter Mechanismen, das lebensnotwendig ist (Roehrs, 2000). Der Mensch schläft ein Drittel seiner Lebenszeit (Olejniczak and Fisch, 2003), (Kuhlmann et al., 2009), wobei die durchschnittliche Schlafmenge in den Industrieländern bei ca. 7 Stunden pro Nacht liegt. Jedoch gibt es zur Gewährleistung der Erholbarkeit des Schlafes keine verbindliche zeitliche Norm für die dafür benötigte Menge Schlaf (DGSM, 2009). Nicht erholsamer Schlaf bzw. Schlafstörungen sind verbunden mit Einschränkungen der Gesundheit, der geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit sowie der Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (DGSM, 2009).

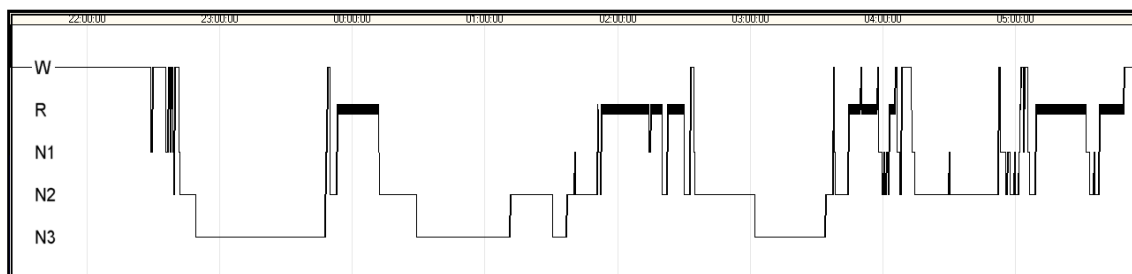
Seit 1968 steht ein standardisiertes internationales Manual zur Aufzeichnung und Auswertung des Schlafes zur Verfügung (Rechtschaffen and Kales, 1968). Das 2007 veröffentlichte neue Manual der American Academy of Sleep Medicine (AASM) (Iber C et al., 2007) übernimmt die Einteilung der Schlafstadien von 1968 und versucht zudem diese zu vereinfachen, um mögliche Mehrdeutigkeiten zu reduzieren. So wurden die Schlafstadien N3 und N4 zum Tiefschlaf zusammengefasst.

Der normale Schlaf wird in drei Phasen des NREM (Non Rapid Eye Movement)- und den REM (Rapid Eye Movement)- Schlaf unterteilt. Das Stadium „Wach“ in entspanntem Zustand bei geschlossenen Augen zeichnet sich durch Alpha-Aktivität (8-13 Hz), die durch Beta-Aktivität (>13-30 Hz) durchsetzt ist, aus. Es besteht ein hoher Muskeltonus und im EOG können schnelle oder langsame Augenbewegungen vorkommen. Stadium N1 tritt am häufigsten im Übergang vom Wach sein zu anderen Schlafstadien auf. Es ist durch ein EEG von relativ geringer Spannung und gemischter Frequenz mit vorherrschender Theta-Aktivität (4-7 Hz) charakterisiert. Der Muskeltonus liegt normalerweise unter

dem des entspannten Wachseins. Das Stadium N2 zeichnet sich durch das Vorhandensein von Schlafspindeln und/oder K-Komplexen aus. Schlafspindeln sind definiert als Gruppen von Wellen im Frequenzbereich von etwa 12-16 Hz und einer Mindestdauer von 0,5 Sekunden, K-Komplexe als spontane hochamplitudige, biphasische Wellen. Das EEG wird desweiteren von Theta-Aktivität dominiert, der Muskeltonus ist niedrig und es treten in der Regel keine Augenbewegungen auf. Ab dem Stadium N3 liegen Delta-Wellen (0,5-3Hz) vor, die in diesem Stadium einen Anteil von 20 – 50% innerhalb einer Epoche (30sec) ausmachen. Ab einem Anteil von über 50% Delta-Wellen pro Epoche spricht man vom Stadium N4. Wie bereits oben erwähnt, wurden die Stadien N3 und N4 zum Tiefschlaf (N3) zusammengefasst, in denen der Muskeltonus niedrig ist und keine Augenbewegungen vorkommen. Die Weckschwelle ist im Tiefschlaf am höchsten. Der REM- Schlaf zeichnet sich durch ein EEG gemischter Frequenz mit relativ geringer Spannung in Verbindung mit episodisch auftretenden horizontalen schnellen Augenbewegungen und einem herabgesetzten Muskeltonus aus.

Der Schlafzyklus eines gesunden Erwachsenen wird in Abbildung 2 dargestellt und umfasst eine Periode von NREM-Schlaf in aufsteigender Reihenfolge der Schlafstadien (Stadium N1-N3) und einem anschließendem REM-Schlafabschnitt. Diese Zyklen sind zwischen 90-120 Minuten lang und werden vier bis sechs Mal in einer Nacht durchlaufen. Der überwiegende Anteil des Tiefschlafes findet sich in der ersten Nachthälfte, während die REM-Schlafphasen im Laufe der Nacht an Länge zunehmen.

Abbildung 2: Hypnogramm



Die Abbildung zeigt ein physiologisches Schlafprofil eines Patienten unter CPAP-Therapie im Schlaflabor Marburg. Die Ordinate zeigt die Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen and Kales, 1968) (W = Wach, R = REM-Schlaf, N1 = Schlafstadium 1, N2 = Schlafstadium 2, N3 = Schlafstadium 3 = Tiefschlaf), die obere Leiste zeigt die Uhrzeit. Gut zu erkennen sind die mit fortschreitender Schlafdauer zunehmenden REM-Schlafphasen sowie der hohe Anteil an Tiefschlafphasen in der ersten Nachthälfte.

1.7 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Seit 2005 zählen schlafbezogene Atmungsstörungen nach der *International Classification of Sleep Disorders 2 (ICSD-2)* der *American Academy of Sleep Medicine* zur zweiten der insgesamt 8 Hauptkategorien der Schlafstörungen (Duchna, 2006), (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Die schlafbezogenen Atmungsstörungen werden weiter in zentrale, obstruktive, hypoventilationsbedingte/hypoxämische oder andere schlafbezogene Atmungsstörungen unterteilt.

1.7.1 Obstruktive Schlafapnoe des Erwachsenen

Die Obstruktive Schlafapnoe des Erwachsenen ist eine Erkrankung mit zunehmender Bedeutung in den letzten Jahrzehnten (Lam et al., 2010). Die Prävalenz der klinisch manifesten Obstruktiven Schlafapnoe (OSA) beträgt weltweit 3-7% in der männlichen und 2-5% in der weiblichen Bevölkerung (Punjabi, 2008). Zu den Risikofaktoren gehören höheres Alter, männliches Geschlecht, Adipositas, OSA in der Familienanamnese, kraniofaziale Anomalitäten, Rauchen und Alkoholkonsum (Punjabi, 2008). Charakteristisch für die Obstruktive Schlafapnoe sind rezidivierende Einengungen der pharyngealen (oberen, extrathorakalen) Atemwege während des Schlafs. Dabei unterscheidet man Apnoen und Hypopnoen. Eine Apnoe wird als komplette Unterbrechung des Atemflusses charakterisiert, bei der die Atemflussamplituden unter 10% des Ausgangswertes abnehmen. Eine Hypopnoe ist eine inkomplette Obstruktion, bei der eine Einschränkung des Luftflusses um mindestens 50% bis maximal <90% des Ausgangswertes in Verbindung mit einer mindestens 4%igen Abnahme der arteriellen Sauerstoffsättigung vorliegt. Apnoen und Hypopnoen werden zusätzlich über eine Dauer von mindestens 10 Sekunden definiert. Apnoen können, je nachdem ob thorakale und abdominelle Atemanstrengungen (Effort) vorhanden sind, weiter eingeteilt werden in zentrale Apnoen (Atemanstrengungen nicht vorhanden), obstruktive Apnoen (Atemanstrengungen vorhanden) oder gemischte Apnoen (einem anfänglichen zentralen Anteil folgt ein obstruktiver Anteil). Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) gibt die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit an. Von einer Obstruktiven Schlafapnoe

spricht man ab einem $AHI \geq 5$, sie wird als mittelgradig bezeichnet bei einem AHI zwischen 15 und 30 und als schwergradig ab einem AHI über 30 (DGSM, 2009), (Lam et al., 2010).

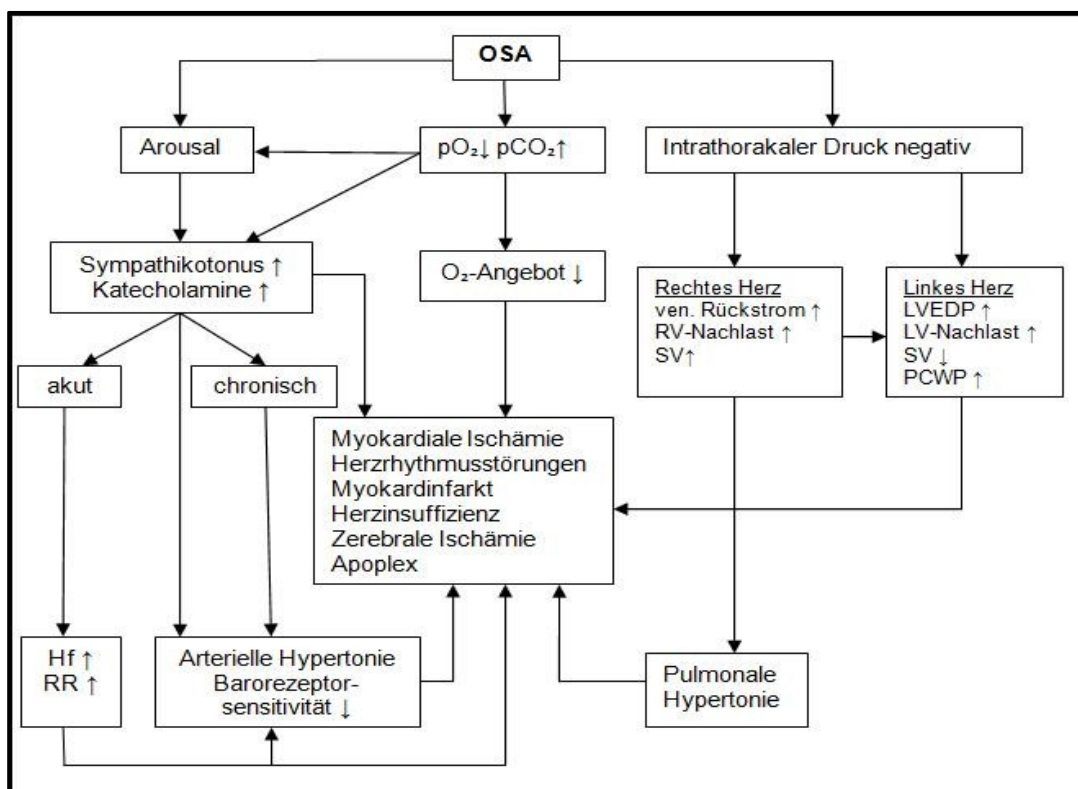
1.7.1.1 Pathophysiologie der Obstruktiven Schlafapnoe

Während der Inspiration kommt es durch die Thoraxausdehnung zu einem Unterdruck in den Atemwegen, sodass die Luft entlang dieses Druckgradienten in den Thorax einströmen kann. Im Gegensatz zur Nase, dem Nasenrachenraum und der unteren Atemwege, die durch verschiedene Strukturen wie Knochen und Knorpel stabilisiert werden, wird der pharyngeale Abschnitt der oberen Atemwege nur durch muskuläre Strukturen stabilisiert. Während des Einschlafens kommt es durch allgemeine Tonusabnahme der quergestreiften Muskulatur zu einer Erschlaffung der pharyngealen Muskulatur. Und dadurch kommt es in diesem Bereich, also zwischen Choanen und Epiglottis zu einem Kollaps. Der Atemweg kann während der Inspiration nicht mehr ausreichend offen gehalten werden, wodurch sich der Atemwegswiderstand erhöht. Je nach Ausprägung kommt es zu Vibrationen (Schnarchen), zu einer zunehmenden Verlegung der Atemwege bis hin zur obstruktiven Apnoe. Die Folge einer Apnoe ist ein Abfall des Sauerstoffpartialdrucks und ein geringfügiger Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks im Blut. Über Chemorezeptorstimulation wird daraufhin die Atemarbeit gesteigert, welche zu einer Anhebung der Vigilanz (Weckreaktion im Sinne eines Arousals) führt. Daraus resultiert eine zunehmende Tonisierung der Pharynxmuskulatur mit konsekutiver Öffnung der oberen Atemwege. Durch kompensatorische Hyperventilation normalisieren sich der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck wieder, die Atemarbeit wird reduziert und der Schlaf tritt wieder ein (Koehler et al., 2003), (Martins et al., 2007). Meist kommt es dabei nicht zu einem vollständigen Erwachen, sondern zu einem Übergang in ein anderes Schlafstadium. Durch die rezidivierenden Weckreaktionen wird eine Fragmentierung des Schlafs hervorgerufen, die den Erholungswert deutlich reduziert (Lam et al., 2010).

Die klinische Ausprägung der Obstruktiven Schlafapnoe ist in erster Linie eine erhöhte Tagesmüdigkeit und dadurch bedingt eine Leistungsminderung. Dabei

ist die Ausprägung der Tagesmüdigkeit stark unterschiedlich und abhängig vom Schweregrad der Apnoephasen. Symptome können somit morgendliche Unausgeschlafenheit, schnelles Einschlafen bei Tätigkeiten wie Lesen, Fernsehen oder aber auch beim Autofahren bis hin zu einem ständigen Schlafdrang sein (Kuhlmann et al., 2009). Sassani et al. hat gezeigt, dass Menschen, die an OSA leiden eine 2-7% höhere Wahrscheinlichkeit haben, einen Autounfall zu erleiden im Vergleich zu gesunden Personen (Sassani et al., 2004). Weiterhin ist die Obstruktive Schlafapnoe assoziiert mit kardiovaskulären Erkrankungen, die durch Hypoxämie, intrathorakale Druckschwankungen und zentralnervösen Aktivierungsreaktionen mit Sympathikotonusaktivierung hervorgerufen werden (Abbildung 3) (Koehler et al., 2003). Vor allem männliche Patienten mit einer Obstruktiven Schlafapnoe haben ein signifikant erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden (Redline et al., 2010).

Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Obstruktiver Schlafapnoe und kardiovaskulären Erkrankungen



Modifiziert nach Köhler (Koehler et al., 2003). Die Abbildung zeigt die verschiedenen Auswirkungen einer Obstruktiven Schlafapnoe (OSA), welche kardiovaskuläre Erkrankungen begünstigen. Abkürzungen: Hf=Herzfrequenz, RR=Blutdruck, SV=Schlagvolumen; LVEDP=linksventrikulärer enddiastolischer Druck; LV=linksventrikulär; RV=rechtsventrikulär; PCP=Pulmonalkapillardruck

1.7.1.2 Diagnostik und Therapie der Obstruktiven Schlafapnoe

Die Diagnose der Obstruktiven Schlafapnoe wird mittels einer kardiorespiratorischen Polysomnographie in einem Schlaflabor gestellt. Zusätzlich kann die Tagesschläfrigkeit anhand von standardisierten Fragebögen und Überprüfung der Daueraufmerksamkeit (Vigilanztest) objektiviert werden. Das Behandlungsziel der OSA-Therapie besteht darin, nächtliche Apnoen bzw. Hypopnoen zu vermeiden und die klinische Symptomatik zu vermindern. Bei leichten Formen der Obstruktiven Schlafapnoe kann die Einhaltung der Schlafhygiene, wie zum Beispiel die Meidung von schweren Mahlzeiten und anstrengender Tätigkeiten vor dem Schlafengehen sowie ein regelmäßiger Schlafrhythmus, und Beseitigung von Risikofaktoren wie Gewichtsreduktion, Alkohol- und Nikotinabstinenz, zu einer Besserung der Symptomatik führen. Bestehen anatomische Veränderungen wie z.B. eine Retrognathie als Ursache für die OSA, so stehen chirurgische Therapieverfahren zur Verfügung. Therapie der Wahl bei der moderaten bis schweren Obstruktiven Schlafapnoe ist die nCPAP-Beatmung (nasal Continuous Positive Airway Pressure) (DGSM, 2009), (Kuhlmann et al., 2009). 1981 beschrieben Sullivan et al. die erste erfolgreiche Behandlung der Obstruktiven Schlafapnoe durch nasale kontinuierliche Überdruckbeatmung (nCPAP) (Sullivan et al., 1981). Hierbei wird durch ein PAP (positive airway pressure)-Gerät ein kontinuierlicher Fluss von Raumluft mittels eines angeschlossenen Schlauchsystems und einer auf das Gesicht des Patienten angepassten Nasenmaske auf die oberen Atemwege übertragen, wodurch eine Kollapsneigung des hypotonen Pharynx vermindert wird. Ein zwischen Nasenmaske und Schlauchsystem eingebrachtes Ventil ermöglicht die Ausführung der Ausatemluft über das System. Der bei der nCPAP-Therapie zu applizierende Druck liegt je nach Schwere der Erkrankung in der Regel zwischen 5 und 20 mbar. Die nCPAP-Applikation führt zu einer signifikanten Verminderung der Tagesschläfrigkeit (Jenkinson et al., 1999) und somit zu einer Verbesserung der Lebensqualität (Giles et al., 2006). Nicht nur die Apnoen und Hypopnoen können durch diese Therapie reduziert werden (Giles et al., 2006), sondern auch die mit OSA assoziierten kardiovaskulären Komplikationen (Cross et al., 2008). Für derartige Erfolge spielt jedoch die Compliance des Patienten eine wichtige Rolle auch im Hinblick auf eine

dauerhaft zu erfolgende Therapie, da ansonsten die Symptome wieder auftreten können (Kribbs et al., 1993). Unbequemlichkeiten, die die Compliance des Patienten beeinflussen können sind Druckstellen durch die Maske, Maskenleckage, Reizung bzw. Austrocknung der Nasenschleimhaut, Rhinitis und Konjunktivitis, sowie Geräuschbelästigung und Beschwerden seitens des Partners (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., 2009), (Rieger et al., 2004).

1.8 COPD und Obstruktive Schlafapnoe des Erwachsenen

Bereits 1985 stellte D.C. Flenley eine Assoziation zwischen COPD und schlafbezogenen Atmungsstörungen, vor allem der Obstruktiven Schlafapnoe, fest und bezeichnete diese als "overlap syndrome" (Flenley, 1985). Jedoch ist es bis heute noch unklar ab welchem Schweregrad diese kombinierte Erkrankung eine additive oder synergistische klinische Bedeutung hat (Owens and Malhotra, 2010). Die Prävalenz der Obstruktiven Schlafapnoe bei COPD-Patienten ist jedoch nicht, wie bisher angenommen, höher als bei Patienten ohne COPD (Chaouat et al., 1995). Wenn in einer Population mit Patienten über 40 Jahre eine COPD mit einer Prävalenz von 10% und eine OSA mit einer Prävalenz von 5-10% vorliegen, kann ein Overlap-Syndrom in 0,5 bis 1% in dieser Population erwartet werden (Weitzenblum et al., 2008). Die Koexistenz von COPD und OSA beruht dabei eher auf einer Zufälligkeit als auf einer pathophysiologischen Verknüpfung, da es sich hierbei um häufige Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung handelt (Weitzenblum et al., 2008), (Owens and Malhotra, 2010).

Patienten mit Overlap-Syndrom sind charakterisiert durch eine stärkere Hypoxämie und Hyperkapnie sowie einem erhöhten pulmonalarteriellen Druck im Vergleich zu Patienten mit alleiniger COPD oder OSA (Machado et al., 2010). Die nächtliche Sauerstoffentsättigung ist deutlich ausgeprägter, wenn beide Erkrankungen nebeneinander bestehen (Celli et al., 2004a). Desweiteren haben die Patienten ein erhöhtes Risiko eine hyperkapnische respiratorische Insuffizienz und eine pulmonale Hypertension zu entwickeln im Vergleich zu Patienten mit alleiniger OSA (Weitzenblum et al., 2008). Das Overlap-Syndrom ist im Vergleich zur COPD mit einer erhöhten Mortalität und einem höheren

Risiko eine COPD-Exazerbation zu erleiden assoziiert. Eine CPAP-Therapie verbessert das Überleben und senkt die Krankenhausaufenthalte bei Patienten mit Overlap-Syndrom (Marin et al., 2010), (Machado et al., 2010).

Die Obstruktive Schlafapnoe ist nicht die einzige Schlafstörung, die bei COPD-Patienten auftreten kann. Die COPD selbst kann subjektive und objektive Veränderungen im Schlaf verursachen. So klagen viele COPD-Patienten über Ein- und Durchschlafstörungen sowie über exzessive Tagesmüdigkeit. Dies lässt sich u.a. auch durch vorhandene Symptome der COPD wie Husten, Sputumproduktion und pfeifende Atmung erklären (Owens and Malhotra, 2010).

2. Fragestellung

Studien haben gezeigt, dass die nicht-invasive Beatmung mit positiver Druckbeatmung mittels Nase- oder Gesichtsmaske in der Behandlung von COPD-bedingtem chronisch oder akutem respiratorischen Versagen hilfreich sein kann (Brochard et al., 1990), (Nava et al., 1993). Petrof et al. erreichten in ihrer Studie bei Patienten mit schwergradig stabiler COPD eine Reduktion der respiratorischen Muskelanstrengung durch nächtliche CPAP-Applikation. Sie deuteten dieses Resultat durch eine Reduktion des intrinsischen PEEP (Petrof et al., 1991). Auch andere Studien konnten zeigen, dass die Applikation von CPAP den PEEPi kompensieren kann (Appendini et al., 1994). Hierfür ist eine exakte individuelle Messung des intrinsischen PEEP nötig, um eine optimale Beatmungseinstellung zu finden, bei der die Atemarbeit reduziert wird ohne dass es zu einer zusätzlichen Lungenüberblähung kommt. Ermittelt werden kann der PEEPi invasiv direkt über das Beatmungsgerät, was jedoch einen relaxierten Patienten erfordert. Bei aktiv atmenden Patienten, sei es während assistierter maschineller Ventilation oder während Spontanatmung, wurde für die Messung des PEEPi in den letzten Jahren die standardisierte und vielfach verwendete Technik mittels Ösophagusdrucksonde angewandt (Baydur et al., 1982), (Rossi and Khirani, 2009). Der intrinsische PEEP ist dabei definiert als die Druckdifferenz von dem Beginn der negativen Bewegung im Ösophagusdrucksignal bis zum Start des inspiratorischen Luftflusses (siehe Kapitel 1.3.1). Diese Standardmethode ist invasiv und oft schwierig im Klinikalltag durchzuführen, da sie einen kooperativen und wachen Patienten erfordert um die Sonde korrekt zu platzieren. Desweiteren können Unannehmlichkeiten auftreten während die Sonde initial geschluckt werden muss und auch während den Messungen, in Form eines Fremdkörpergefühls im Rachen (American Thoracic Society and European Respiratory Society, 2002).

In dieser Studie soll daher geprüft werden, ob durch Messung der Atembewegungen mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie bei gleichzeitiger Aufzeichnung des Atemflusses an der Beatmungsmaske aus der zeitlichen Verschiebung beider Signale auf den intrinsischen PEEP bei COPD-Patienten mit Lungenüberblähung rückgeschlossen werden kann.

Ebenso soll geprüft werden, ob man durch die Bestimmung des Verhältnisses zwischen Inspiration und Expiration in einem respiratorischen Zyklus auf den intrinsischen PEEP rückschließen kann.

Zur Ermittlung des PEEPi werden Drucktreppen mit Applikation eines nasalen CPAP-Drucks (nCPAP) mit den Druckstufen 4mbar bis 12mbar durchgeführt. Die ermittelten PEEPi der nicht-invasiven Ansätze werden mit dem ermittelten PEEPi der Standardmethode verglichen.

Die vorliegende Untersuchung soll daher klären:

1. Ist eine nicht-invasive Ermittlung des intrinsischen PEEP mit diesen Ansätzen möglich?
2. Sind die Ansätze klinisch gut durchführbar?
3. Funktioniert die PEEPi-Ermittlung sowohl im NREM- als auch im REM-Schlaf?
4. Funktioniert die PEEPi-Ermittlung nur mit einer langsamen Druckerhöhung (eine Minute pro Druckstufe), oder ist auch eine schnelle Druckermittlung mit einer kurzen Drucktreppe möglich (20 Sekunden pro Druckstufe)?
5. Haben schlafbezogene Atmungsstörungen einen Einfluss auf die Messungen?
6. Ist die Ermittlung des PEEPi von anderen Faktoren abhängig, wie z.B. dem Schlafstadium?
7. Zeigen die Patienten durch die PEEPi-Titration Arousalreaktionen oder wechseln sie das Schlafstadium?

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Insgesamt wurden 12 Patienten im Zeitraum von November 2008 bis Mai 2010 in die Studie eingeschlossen. Das Patientenkollektiv setzt sich zusammen aus Patienten, die zur Routinediagnostik bei Verdacht auf schlafbezogene Atmungsstörungen oder zur Therapiekontrolle bei nCPAP bzw. nBiPAP-Einstellung ins Schlaflabor des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg kamen und aus Patienten, die aufgrund einer behandlungsbedürftigen, akuten Erkrankung (z.B. exazerbierte COPD) auf verschiedenen Stationen des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg rekrutiert wurden. 7 der 12 Studienpatienten standen bereits unter einer nCPAP- bzw. nBiPAP-Therapie und nahmen im Rahmen einer Therapiekontrollnacht an der Studie teil. Bei einem Patient wurde im Rahmen der Routinediagnostik eine nCPAP-Therapie begonnen, hier erfolgte die Teilnahme an der Studie in der ersten Therapieeinleitungsnacht. Vier Patienten standen vor der Studienteilnahme unter keiner nCPAP- bzw. nBiPAP-Therapie. Eine Patientin konnte nach Studieneinschluss aufgrund eines Abbruchs während der Nachtmessung diese nicht beenden. Eine weitere Patientin musste aus der Studie ausgeschlossen werden, weil bei dieser Patientin aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes keine nCPAP-Beatmungsrampen während der Nacht durchgeführt werden konnten. Aufgrund eines fehlenden Luftflussanschlusses konnte ein Patient für die Auswertung nicht berücksichtigt werden. Somit konnten für die Auswertung 9 Studienpatienten berücksichtigt werden. Bei den Patienten, die bisher unter keiner nicht-invasiven nächtlichen Beatmung standen, erfolgten die üblichen Aufnahmeuntersuchungen, u.a. Anamnese, körperliche Untersuchung und Routine-Blutentnahme. Bei allen Studienpatienten wurde zeitnah zur Studiennacht eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt.

3.1.1 Einschlusskriterien

Erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) männlichen und weiblichen Geschlechtes des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg mit einer stabilen (pH-Wert zwischen 7,37 und 7,43), lungenfunktionsanalytisch nachgewiesener COPD der Stadien GOLD II oder schwerer ($FEV_1 < 80\%$ des Soll) mit gleichzeitig lungenfunktionsanalytisch nachgewiesener Lungenüberblähung mit einem Residualvolumen $RV > 120\%$ des Soll.

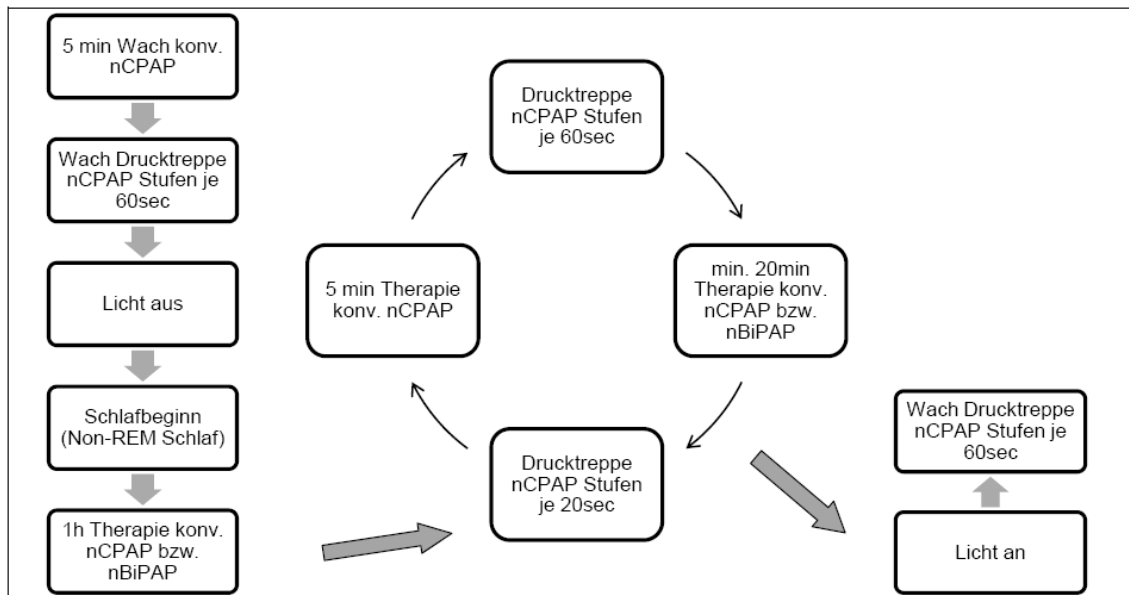
3.1.2 Ausschlusskriterien

- Schwere Grunderkrankungen
- Herzinsuffizienz NYHA III oder IV
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate
- Schweres Asthma oder schwere restriktive Lungenerkrankung
- Tachypnoe ($AF > 30/\text{min}$)
- Vorhandensein einer akuten psychischen Störung
- Chirurgische Behandlung im Bereich der Nase oder Nasennebenhöhlen, der Mundhöhle oder der oberen Atemwege innerhalb der letzten sechs Monate
- Erkrankungen der Haut, die die Verwendung von Untersuchungsgeräten, wie Elektroden, Sauerstoffsättigungssensor oder ähnlichem, die auf die Haut angebracht werden müssen, unmöglich machen
- Bestehende Schwangerschaft
- Bekannte HIV-Infektion
- Bekannter Alkohol- oder Drogenabusus
- Alkoholkonsum am Tag vor der Studiennacht
- Regelmäßige Einnahme von Sedativa oder Muskelrelaxantien
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- Sonstige Kontraindikationen für eine nCPAP-Therapie

3.2 Methode

Die Messung der Patienten erfolgte im Rahmen einer Studiennacht stationär im Schlaflabor des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg. Die Untersuchung umfasste eine vollständige Polysomnographie mit zusätzlicher transcutaner CO₂-Messung und einer Ösophagusdruckmessung. Zunächst wurde allen Patienten ein kontinuierlicher nCPAP-Druck über eine nasale Maske für 5 Minuten in Rückenlage appliziert. Dieser Druck entsprach bei den Patienten, die bereits unter einer nCPAP bzw. nBiPAP-Therapie standen dem eingestellten Druck und bei den Patienten, die bisher keine Therapie erhalten hatten 5mbar. Daraufhin folgte noch im Wachzustand eine nCPAP-Drucktreppe mit den Druckstufen 4-12mbar, wobei jede Stufe 60 Sekunden andauerte. Nach mindestens einer Stunde Schlafdauer unter konventioneller nCPAP- bzw. nBiPAP-Therapie erfolgte eine Drucktreppe im nCPAP-Modus von 4-12mbar mit der Dauer jeder Druckstufe von 20 Sekunden. Daraufhin wurde wieder der eingestellte Druck in nCPAP- bzw. nBiPAP-Modus für 5 Minuten appliziert. Folgend wurde erneut eine Drucktreppe in nCPAP-Modus von 4-12mbar mit der Dauer jeder Druckstufe von 60 Sekunden durchgeführt. Nach mindestens 20 Minuten konventioneller nCPAP- bzw. nBiPAP-Therapie im individuell eingestellten Druck wurde dieses Schema in der Studiennacht mehrere Male wiederholt, mit dem Ziel die Druckstufen in allen Schlafstadien durchzuführen. Dabei wurde die Drucktreppe alternierend aufsteigend und absteigend (12-4mbar) durchgeführt. Am Ende der Studiennacht wurde erneut im Wachzustand eine Drucktreppe im nCPAP-Modus mit den Druckstufen 4-12mbar mit einer Dauer von je 60 Sekunden appliziert (Studienschema ist in Abbildung 4 dargestellt).

Abbildung 4: Durchführung einer Studiennacht



Die Abbildung zeigt das Schema für die Durchführung einer Studiennacht. Aufgezeichnet wurden jeweils 5 Minuten Wachatmung unter konventioneller nCPAP-Beatmung. Anschließend erfolgte im Wachzustand eine Drucktreppe von 4-12mbar mit der Dauer von 60 Sekunden pro Druckstufe. In stabilem Schlaf wurden alternierend Drucktreppen von 4-12mbar mit der Dauer von 20 Sekunden und 60 Sekunden pro Druckstufe appliziert. Zwischen den Drucktreppen erfolgte eine Therapieeinstellung mit dem individuellen Druck mittels nCPAP bzw. nBiPAP für mindestens 20 Minuten.

3.3 Technische Durchführung der Studie

3.3.1 Ableitung der Polysomnographieparameter

Die Polysomnographie wurde gemäß den Ableiteregeln von Rechtschaffen und Kales gemessen (Rechtschaffen and Kales, 1968). Es erfolgte die elektrophysiologische Ableitung von zwei Elektroenzephalogrammen (EEG) (abgeleitet wurden C_3-A_2 und C_4-A_1 , Zeitkonstante 0,3 sec, Filter bei 70 Hz, mit Hilfe von vier Goldelektroden), zwei Elektrookulogrammen (EOG) (Ableitung 0,5 cm ober- und unterhalb des Epikanthus lateralis gegen A1, Zeitkonstante $\geq 0,3$ sec. Filter bei 30 Hz) und zwei Elektromyogrammen (EMG) (zwei Elektroden submental (EMG Kinn) sowie zwei Elektroden am Musculus tibialis anterior unterhalb des Fibulaköpfchens (Summenableitung des EMG Bein, Zeitkonstante $\leq 0,1$ sec, Filter ≥ 100 Hz). Desweiteren wurde durch zwei Elektroden am Brustkorb die Elektrokardiographie (EKG) mitsamt der Herzfrequenz erfasst. Über die Pulsoxymetrie wurde die arterielle Sauerstoffsättigung kontinuierlich ermittelt und mittels eines Larynxmikrophons Schnarchgeräusche aufgezeichnet. Atemanstrengungen wurden über thorakale

(auf Höhe der Mamillen) und abdominelle (auf Höhe des Bauchnabels) Atemexkursionen mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie (Atemgurte) erfasst. Die Polysomnographie wurde mit einem Polysomnographen vom Typ EMBLA-N7000 aufgezeichnet.

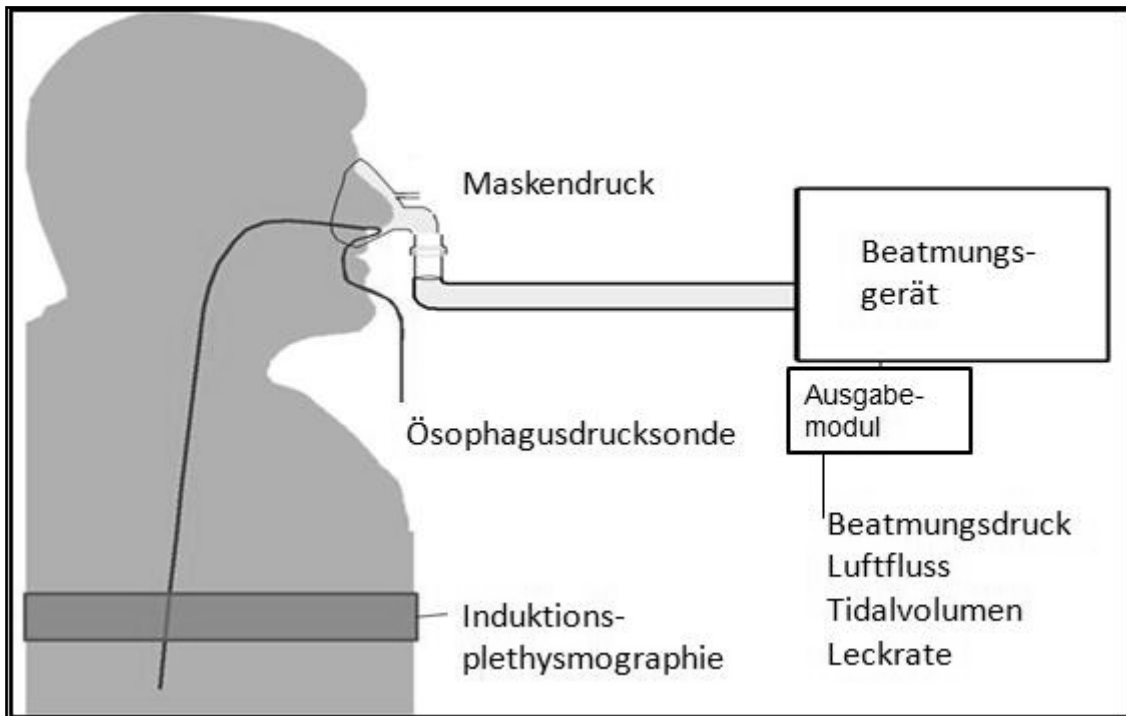
3.3.2 Messtechnik

Der Ösophagusdruck wurde mittels einer piezoelektrischen Drucksonde (Firma Gaeltec Ltd.; Messgerät Typ S7b-2, Doppelsonde Gaeltec CTO-2 Dual Sensor Catheter) aufgezeichnet. Die Doppelsonde wurde über die Nase so platziert, dass sich ein Messfühler etwa 5cm oberhalb des Diaphragmas und der andere Messfühler im Magen befand. Für die richtige Positionierung der Sensoren wurde eine aus der Literatur empfohlene Technik durchgeführt: Zunächst wurden beide Sensoren in den Magen vorgeschoben, was an einem Druckanstieg in beiden Sensoren bei einem schnellen Einatmungsversuch durch die Nase (sniff) kontrolliert werden konnte. Anschließend wurde die Sonde so weit zurückgezogen, bis die erste Sonde bei einem weiteren schnellen Einatmungsversuch einen Druckabfall aufwies, wodurch die Lokalisation im Ösophagus angezeigt wurde. Die Sonde wurde anschließend weitere 10cm zurückgezogen, so dass beide Signale eine Gegenläufigkeit aufzeigten. Um eine Dislokation der Sonde zu vermeiden, wurde diese an der Nase mit einem kleinen Pflaster befestigt. Die Distanz zwischen Nasenloch und Sensoren variierte individuell nach der Größe der Patienten (American Thoracic Society and European Respiratory Society, 2002).

In der Studie wurden vor allem patienteneigene Masken verwendet. Der Maskendruck wurde über einen flexiblen Messschlauch an der Maske abgeleitet und polysomnographisch aufgezeichnet. Das Beatmungsgerät *Respironics Harmony* wurde über eine *SleepLink*-Schnittstellenkarte mit einem analogen Ausgabemodul *Respironics AOM* verbunden. Das Ausgabemodul wurde wiederum über ein serielles Anschlusskabel mit einem COM-Server verbunden, der zur Steuerung der Beatmungsmodi und Beatmungsdrücke vom Messrechner aus während der Studienaufzeichnung benötigt wurde. Über das Ausgabemodul wurden folgende Signale ausgegeben: Beatmungsdruck, Luftfluss, Tidalvolumen und Leckrate. Die Signale wurden in der

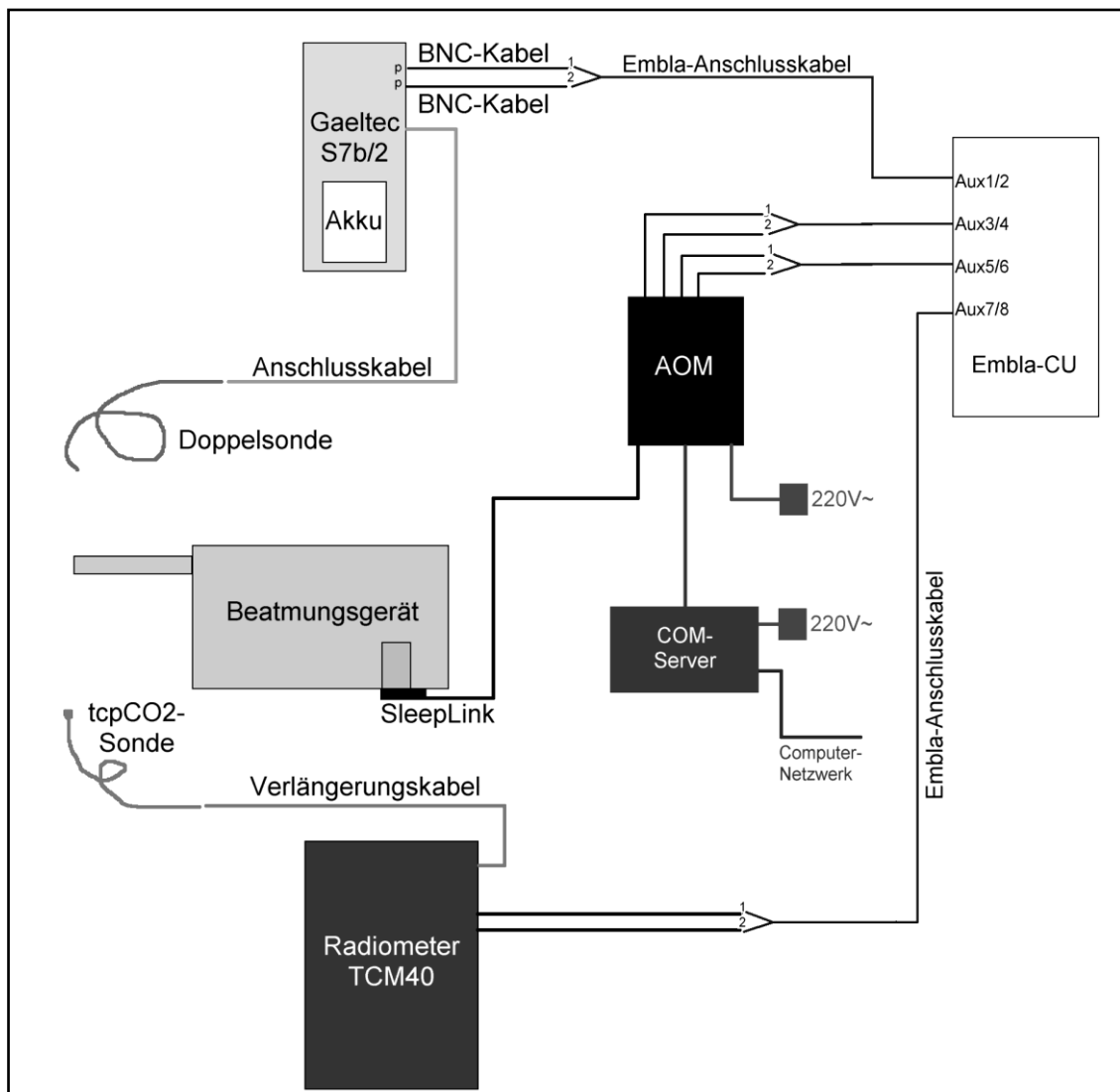
Polysomnographie als zusätzliche Signale aufgezeichnet. Zur Kapnometrie wurde über eine tcpCO₂-Sonde zusätzlich der Radiometer TCM40 *Tina* an den Polysomnographen angeschlossen. Abbildungen 5 und 6 zeigen den Aufbau der Messtechnik sowie den Anschlussplan der Messtechnik.

Abbildung 5: Messtechnik



Die flexible Doppelsonde wurde zur Ösophagusdruckmessung über die Nase unter der Maske verlegt. Der Maskendruck wurde an der Maske abgeleitet und polysomnographisch aufgezeichnet. Über das Ausgabemodul wurden die Signale Beatmungsdruck, Luftfluss, Tidalvolumen und Leckrate ausgegeben. Über die Induktionsplethysmographie wurden die Bewegungen des Thorax und Abdomens aufgezeichnet.

Abbildung 6: Anschlussplan der Messtechnik



3.4 Auswertung

3.4.1 Schlafstadienklassifikation

Die Analyse der polysomnographischen Daten erfolgte durch computergestützte visuelle Auswertung durch das Personal des Schlafmedizinischen Labors des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg gemäß den Ableiteregeln von Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen and Kales, 1968) und den internationalen Richtlinien der American Sleep Disorders Association (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Dabei wurden die gesamte Bettzeit (time in bed, TIB), die Gesamtschlafzeit (total sleep time, TST), der prozentuale Anteil der einzelnen

Schlafstadien an der TST, der Anteil der Wachzeiten, die Anzahl der Arousals und die Anzahl der periodischen Beinbewegungen (PLM) ermittelt. Die Schlafarchitektur wurde graphisch als Hypnogramm dargestellt. Zusätzlich wurden eventuell auftretende Schlafstörungen klassifiziert.

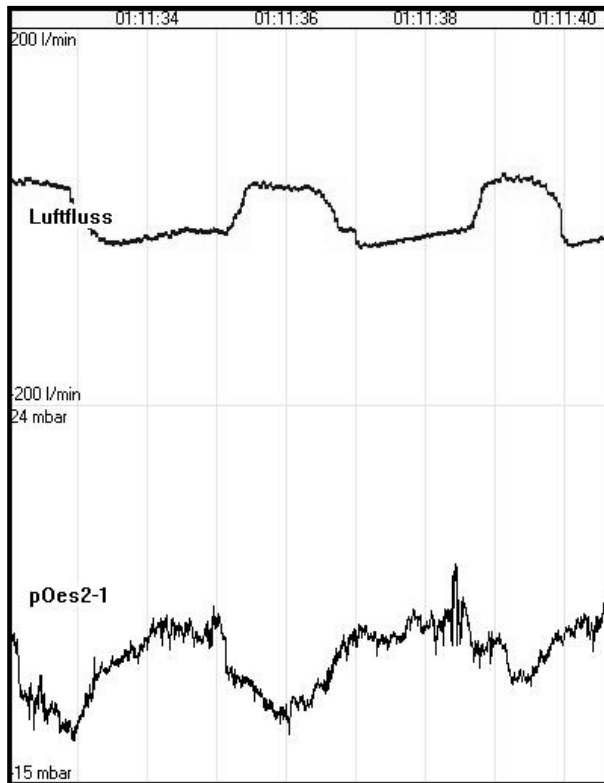
3.4.2 Auswertung der Studienaufzeichnungen

3.4.2.1 Automatische Auswertung des PEEPi mittels Ösophagusdrucksonde

Zur Auswertung der Aufzeichnungsdaten wurde die Software *EDF-Trace* (Schlafmedizinisches Labor des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg, Dr. K. Kesper) verwendet. Die Aufzeichnungen der Polysomnographie wurden zunächst anonymisiert, in das *EDF-Trace*-Programm eingelesen und schließlich automatisch analysiert.

Die automatische Analyse basiert auf den respiratorischen Signalen Atemfluss und Ösophagusdruck. Das Atemflusssignal („Luftfluss“) wurde analog gefiltert (lowpass, $F_c:15\text{Hz}$), so dass hochfrequente Oszillationen aufgrund von Schnarchen entfernt worden sind. Die zwei aufgezeichneten Ösophagusdruck-Signale pOes und pOes2, wobei das erste den Druck unterhalb des Zwerchfells und somit im Magen darstellt, und das zweite den Druck in der Speiseröhre, wurden subtrahiert um den Interdiaphragmaldruck (=Transdiaphragmaldruck (IDD)) zu berechnen ($p\text{Oes2}-p\text{Oes} = p\text{Oes2}-1$). Die Signale wurden mit 100Hz abgetastet und sind nicht gefiltert, so dass häufig Artefakte aufgrund der Herzbewegung deutlich erkennbar waren. Diese können während einer Aufzeichnung körperlagebedingt mit unterschiedlicher Intensität auftreten und im schlimmsten Fall trotz Glättung des Signals die Auswertung unmöglich machen (siehe Abbildung 7).

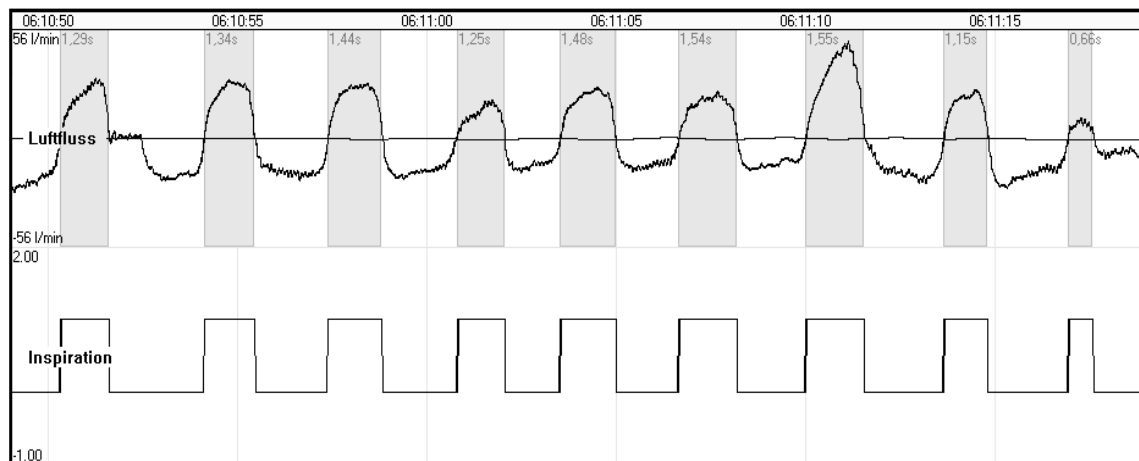
Abbildung 7: Beispiel einer starken Überlagerung durch EKG-Artefakte im pOes2-1-Signal



Ausschnitt aus einer Auto-PEEP-Analyse mit dem Program *EDF-Trace*. Als Luftfluss ist das gefilterte Atemflusssignal (obere Kurve) und als pOes2-1 das unfilterte IDD-Signal (untere Kurve) dargestellt. Man erkennt im IDD-Signal gut die überlagerten EKG-Artefakte.

Als Vorverarbeitung für die Analyse wurden mehrere Schritte durchgeführt. Zunächst wurden aus dem Atemflusssignal die Inspirationszeiten ermittelt. Unter der Annahme, dass das Flusssignal den Atemfluss linear abbildet, entspricht im Mittel die eingeatmete Luftmenge der ausgeatmeten Luftmenge, d.h. die Fläche unter dem inspiratorischen Teil der Kurve muss gleichgroß wie die Fläche über dem expiratorischen Teil der Kurve sein. Eventuell aufgetretene Fehler ergaben sich durch Leckagen, die zu einer Offsetverschiebung der Luftflusskurve führten und die mittels einer Grundlinienkorrektur ausgeschlossen wurden (durchgezogene Kurve in nachstehender Abb.8). Im Luftfluss-Signal entsprechen alle Bereiche mit einem Wert über der Grundlinie Inspirationsbereichen. Die messtechnische Genauigkeit der automatisch bestimmten Inspirationszeiten lag bei höchstens 10ms.

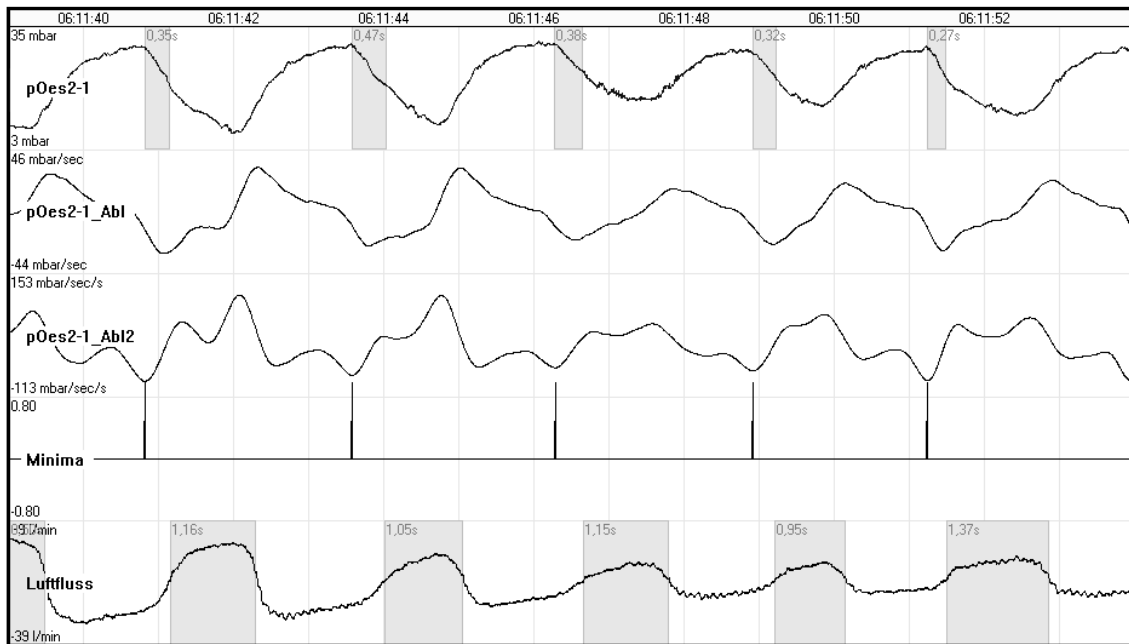
Abbildung 8: Automatische Bestimmung der Inspirationszeiten



Automatische Markierung der Inspirationszeiten mit Hilfe einer Grundlinie durch Glättung des Luftfluss-Signals (durchgezogene Kurve). Alle Bereiche mit einem Wert über der Grundlinie wurden als Inspirationsbereiche markiert (Kesper K., 2009).

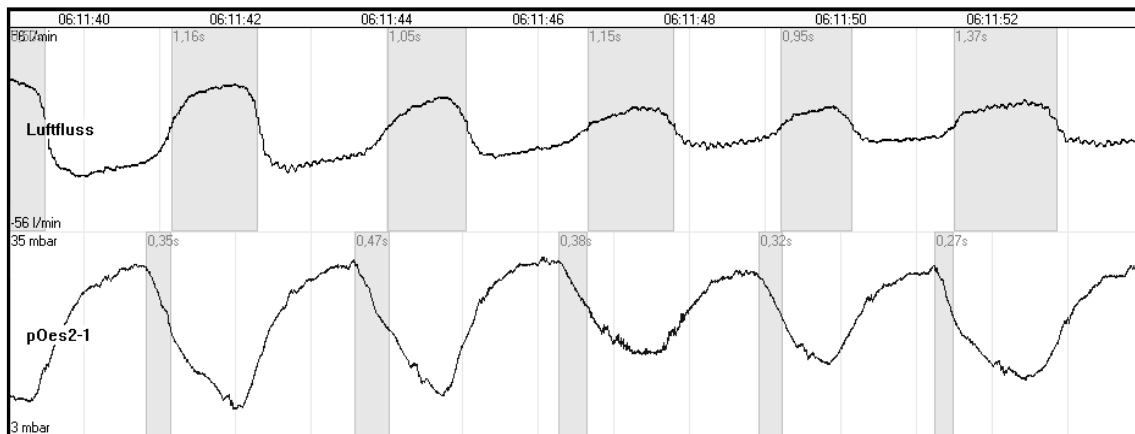
Zur Messung des intrinsischen PEEP wurde das Zeitintervall bestimmt, welches vom Beginn der Zwerchfell-Aktivität (und damit den Beginn der Atemarbeit) bis zum Beginn der Inspiration vergeht. Um den Zeitpunkt des Beginns der Zwerchfell-Aktivität mit Hilfe einer automatischen Analyse zu bestimmen, wurde ein Algorithmus entwickelt. Dieser Algorithmus bestimmt die Scheitelpunkte der Druckkurve nach unten, welche den Beginn der Atemarbeit markieren. Dieser Punkt zeichnet sich dadurch aus, dass die Kurve dort lokal die größte Krümmung aufweist. Mathematisch lassen sich die Punkte mit maximaler Krümmung durch die Extremwerte der zweiten Ableitung erfassen, die im Falle einer Krümmung nach unten an den Scheitelpunkten Minima aufweisen. Die interessierenden Minima lassen sich von anderen Minima durch ihre Lage bezogen auf die Inspirationsphase unterscheiden: es wurden nur solche Minima automatisch markiert, die sich im Zeitintervall von einer Sekunde vor einem Inspirationsbeginn befanden. Die Minima der zweiten Ableitung markieren somit den Beginn der Atemarbeit. Desweiteren ermittelte die Software die Druckabsenkung, die zwischen Beginn der Atemarbeit und Inspirationsbeginn stattfindet, welche dem negativen intrinsischen PEEP entspricht. Die messtechnische Genauigkeit beträgt auch bei dieser Analyse höchstens 10 ms.

Abbildung 9: Automatische Bestimmung des Beginns der Atemarbeit I



Automatische Ermittlung der zweiten Ableitung der Interdiaphragmaldruckkurve mit Feststellung der Minima. Die Minima markieren den Beginn der Atemarbeit (Kesper K., 2009).

Abbildung 10: Automatische Bestimmung des Beginns der Atemarbeit II

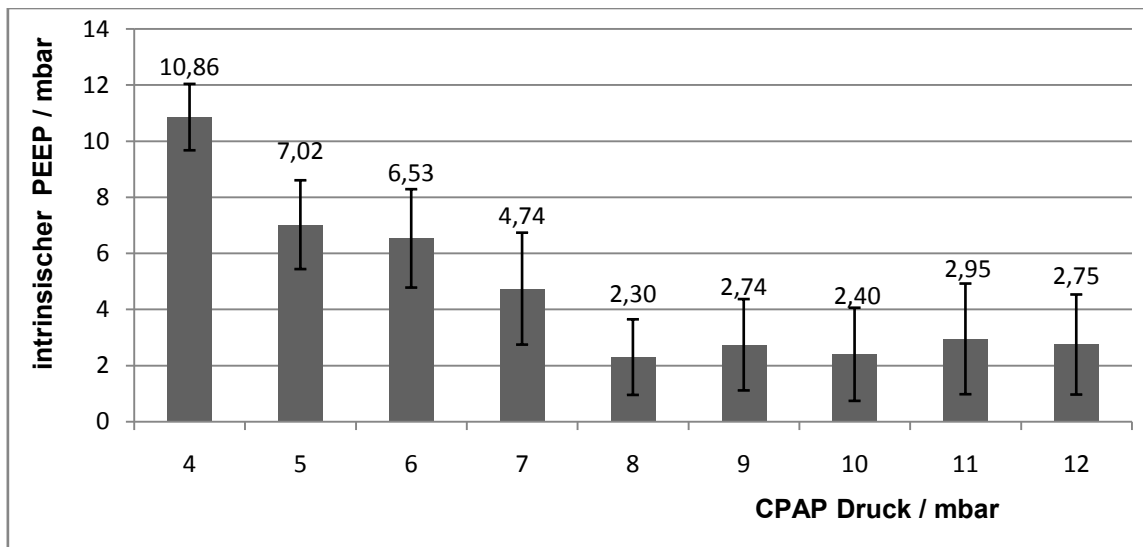


In der Luftflusskurve sind die Inspirationszeiten markiert, in der IDD-Kurve ("pOes2-1") sind die Zeitintervalle vom Beginn der Atemarbeit bis zum Inspirationsbeginn markiert, die mithilfe der Minima der zweiten Ableitung ermittelt wurden. Der Beginn der Atemarbeit wird durch den Scheitelpunkt in der IDD-Kurve markiert. Die Druckabsenkung, die zwischen Beginn der Atemarbeit und Inspirationsbeginn stattfindet, entspricht dem negativen intrinsischen PEEP (Kesper K., 2009).

Im Anschluss wurden die einzelnen automatischen Autopeep-Markierungen visuell nachkontrolliert und bei aufgetretenen Artefakten und Fehlern gegebenenfalls manuell korrigiert.

Die Datenausgabe des Programms erfolgte in Form einer Textdatei, in der für jede markierte Inspiration die Uhrzeit (hh:mm:ss:msms), die Verzögerung zwischen Atemarbeitsbeginn und Beginn der Inspiration (ss:msms), der ermittelte intrinsische PEEP und der Beatmungsdruck enthalten war. Die Schlafstadien wurden aus den polysomnographischen Auswertungen der Nachtmessungen übernommen (Kesper K., 2009). Die aus der Textdatei ermittelten Daten wurden mittels Microsoft Excel Office 2007® der Firma Microsoft, Redmond, weiterverarbeitet und beatmungsdruckbezogen visuell dargestellt (siehe Abbildung 11). Für die Auswertung wurde der CPAP-Druck, bei dem der ermittelte intrinsische PEEP den ersten kleinsten Wert aufzeigte, als den optimalen Druck betrachtet, den man von außen applizieren muss um den intrinsischen PEEP zu antagonisieren.

Abbildung 11: Beispiel einer beatmungsdruckbezogenen Darstellung der ermittelten intrinsischen PEEP-Werte mittels Ösophagusdrucksonde



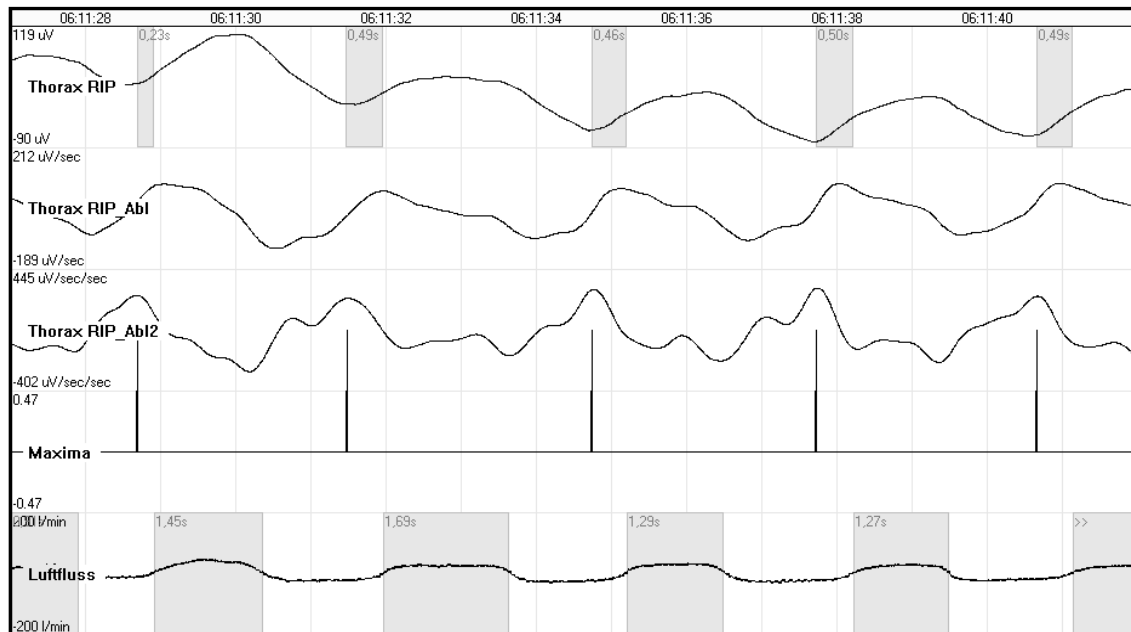
In der Abbildung erkennt man den jeweils ermittelten intrinsischen PEEP für jede Druckstufe von 4-12mbar. Der erste, mit dem kleinsten Wert ermittelte intrinsische PEEP wird in diesem Beispiel bei einem CPAP Druck von 8mbar erreicht. Dieser Druck wurde als optimaler, zu applizierender, externer Druck betrachtet, um den intrinsischen PEEP zu antagonisieren.

3.4.2.2 Automatische Auswertung des PEEPi mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie

Zur Ermittlung des intrinsischen PEEP mithilfe der zu untersuchenden nicht-invasiven Methode mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie (Atemgurte) wurde zunächst angenommen, dass durch Messung der Atembewegungen bei gleichzeitiger Aufzeichnung des Atemflusses an der Beatmungsmaske aus der zeitlichen Verschiebung beider Signale auf den PEEPi bei COPD-Patienten mit Lungenüberblähung rückgeschlossen werden kann.

Auch hierfür wurde die Software *EDF-Trace* (Schlafmedizinisches Labor des Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Dr. K. Kesper) verwendet. Die automatische Analyse basiert auf den Signalen Luftfluss sowie der thorakalen und abdominellen Atemgurte. Als Vorverarbeitung für die Analyse wurde analog wie oben beschrieben die Inspirationszeiten aus dem Atemflusssignal ermittelt. Zur Bestimmung des Beginns der Atemarbeit wurde von der jeweiligen Effortkurve (Thorax- bzw. Abdomen-Atemgurt) die zweite Ableitung bestimmt. Die zweite Ableitung zeigt Extremwerte bei den Stellen hoher Krümmung in der Originalkurve. Hier erkennt man deutliche Maxima, die den Beginn der Atemarbeit markieren. Die Software ermittelte im Anschluss das Zeitintervall vom Beginn der Atemarbeit bis zum Beginn der Inspiration. Auch hier konnten die einzelnen automatischen Markierungen visuell nachkontrolliert werden (Kesper K., 2009).

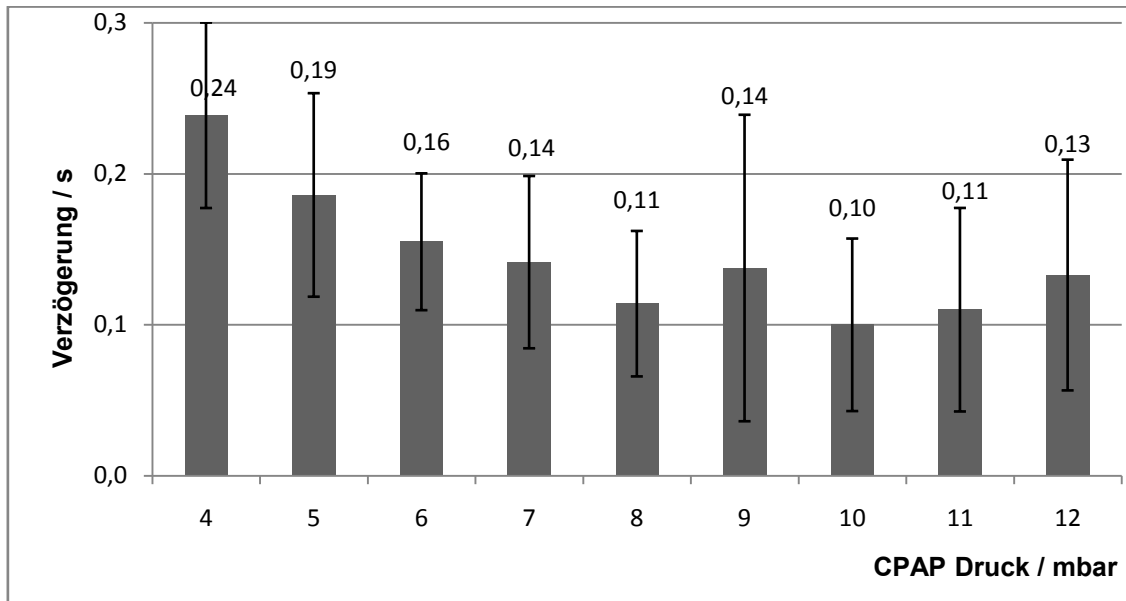
Abbildung 12: Automatische Bestimmung des Beginns der Atemarbeit mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie (RIP)



In der Luftflusskurve sind die Inspirationszeiten markiert, in der Effortkurve des Thorax-Atemgurtes ("Thorax RIP") sind die Zeitintervalle vom Beginn der Atemarbeit bis zum Inspirationsbeginn markiert, die mithilfe der Maxima der zweiten Ableitung ermittelt wurden (Kesper K., 2009).

Die Weiterverarbeitung der Daten erfolgte analog zur Ösophagusdrucksonde und auch hier wurden die Daten beatmungsdruckbezogen visuell dargestellt (siehe Abbildung 13). Analog zur Auswertung der Ergebnisse der Standardmethode wurde der CPAP-Druck, bei dem die ermittelte Zeitverzögerung den ersten kleinsten Wert aufzeigte, als den optimalen Druck betrachtet, den man von außen applizieren muss um den intrinsischen PEEP zu antagonisieren.

Abbildung 13: Beispiel einer beatmungsdruckbezogenen Darstellung der ermittelten intrinsischen PEEP-Werte mittels Induktionsplethysmographie



In der Abbildung erkennt man die gleiche Drucktreppe wie in Abbildung 11 mit den jeweils ermittelten Zeitverzögerungen zwischen Beginn der Atmungsarbeit und Inspiration für jede Druckstufe von 4–12mbar. Die erste, mit dem kleinsten Wert ermittelte Zeitverzögerung wird in diesem Beispiel bei einem CPAP Druck von 8mbar erreicht. Dieser Druck wurde als optimaler, zu applizierender, externer Druck betrachtet, um den intrinsischen PEEP zu antagonisieren.

3.4.2.3 Automatische Auswertung des PEEPi mittels Bildung des Inspirations/Expirations-Verhältnis

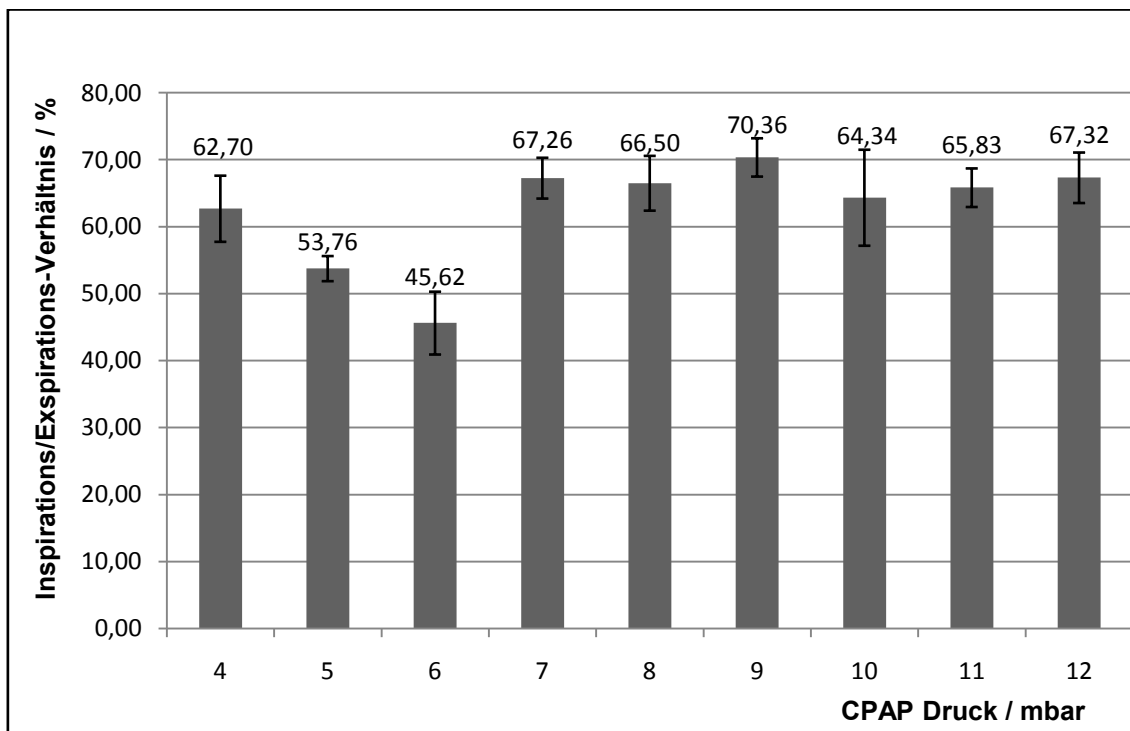
Zur Ermittlung des intrinsischen PEEP mittels Bildung des Verhältnisses zwischen Inspiration und Expiration wurde ebenso die Software *EDF-Trace* (Schlafmedizinisches Labor des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg, Dr. K. Kesper) verwendet.

Die automatische Analyse basiert hierbei nur auf dem respiratorischem Signal Luftfluss, das auch hier gefiltert wurde (siehe oben), um hochfrequente Oszillationen, zum Beispiel aufgrund von Schnarchen, zu entfernen. Die Analyse ermittelte wie oben beschrieben die Inspirationszeiten aus dem Atemflusssignal und berechnete anschließend das Verhältnis zwischen Inspiration und Expiration für jeden respiratorischen Zyklus.

Die Datenausgabe des Programms erfolgte in Form einer Textdatei, in der für jede markierte Inspiration die Uhrzeit (hh:mm:ss:msms), die Länge des respiratorischen Zyklus (ss:msms), die Länge der Inspiration (ss:msms) und

Expiration (ss:msms), das errechnete Verhältnis Inspiration zu Expiration (%) und der Beatmungsdruck enthalten war (Kesper K., 2009). Die Weiterverarbeitung der Daten erfolgte analog zur Ösophagusdrucksonde und Induktionsplethysmographie. Abbildung 14 zeigt die beatmungsdruckbezogene visuelle Darstellung der Daten, wobei der CPAP-Druck, bei dem das Verhältnis zwischen Inspiration und Expiration den ersten kleinsten Wert aufzeigte, als den optimalen Druck betrachtet wurde, den man von außen applizieren muss um den intrinsischen PEEP zu antagonisieren.

Abbildung 14: Beispiel einer beatmungsdruckbezogenen Darstellung der ermittelten Inspirations- zu Expirationszeiten



In der Abbildung erkennt man eine Drucktreppe mit den für jede Druckstufe von 4–12mbar ermitteltem Inspirations/Expirations-Verhältnis. Das erste, mit dem kleinsten Wert ermittelte Verhältnis wird in diesem Beispiel bei einem CPAP Druck von 6mbar erreicht. Dieser Druck wurde als optimaler, zu applizierender, externer Druck betrachtet, um den intrinsischen PEEP zu antagonisieren.

Mithilfe der beatmungsdruckbezogenen visuellen Darstellung der Ergebnisse konnten die verschiedenen angewandten Methoden (Standardmethode mittels Ösophagusdrucksonde, Induktionsplethysmographie mittels Thorax- und

Abdomen-Atemgurte sowie Inspirations- zu Expirations-Verhältnis) gesondert betrachtet und miteinander verglichen werden.

3.4.3 Statistische Datenanalyse

Die Berechnungen der statistischen Daten erfolgte mit Microsoft Excel Office 2007® der Firma Microsoft, Redmond, WA, USA, GraphPad Prism Version 5.04 (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA, USA) und MedCalc Version 12.1.4.0 (MedCalc Software bvba, Mariakerke, Belgien). Zur Beschreibung des Untersuchungskollektives wurden Mittelwert und Standardabweichung bestimmt. Unterschiede in den ermittelten PEEPi der verschiedenen Methoden wurden mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho auf Signifikanz geprüft.

4. Ergebnisse

4.1 Kollektivbeschreibung

Die anthropometrischen Daten der Patienten und den Druck der jeweiligen nCPAP- bzw. nBiPAP-Therapie vor der Studiennacht sind der Tabelle 2 und 3 zu entnehmen.

Tabelle 2: Anthropometrische Daten

Patient	Ge- schlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)	FEV ₁ /VC (%)	FEV ₁ (%)	RV (%)
1	m	60	176	87	28,1	28,1	17,6	342,7
2	m	61	173	132	44,1	31,9	27,4	208,5
3	m	48	166	121	43,9	62,4	69,5	139,0
4	m	70	178	93	29,4	55,3	70,8	147,0
5*	m	61	174	89,4	29,4	35,6	37,7	285,8
6	m	43	179	144	44,9	58,9	47,0	166,2
7	m	54	179	94	29,3	38,5	30,7	304,4
8*	w	72	159	73	28,9	40,3	45,8	170,4
9*	w	53	151	51	22,4	51,6	14,9	163,7
10	m	69	176	77	24,9	62,1	34,2	181,0
11	m	50	175	90	29,3	57,2	67,7	131,5
12	m	63	173	46	15,4	26,3	24,2	241,4
MW ±SA	10m/2w	58,7 ± 9,2	171,6 ± 8,7	91,5 ± 29,5	30,8 ± 9,1	45,7 ± 13,6	40,6 ± 19,8	206,8 ± 70,6
Bereich		43-72	151- 179	46-144	15,4- 44,9	26,3- 62,4	14,9- 70,8	131,5- 342,7

Die Tabelle stellt die anthropometrischen Daten der Patienten dar. Mit * gekennzeichnete Patienten konnten für die Datenauswertung nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 3: Beatmungseinstellungen

Patient	Modus (CPAP/BiPAP)	Druck (mbar)
1*	BiPAP (T)	17/9
2*	BiPAP (T)	18/12
3*	BiPAP (ST)	23/17
4*	CPAP	8
5*	BiPAP (ST)	25/9
6*	BiPAP (ST)	19/10
7	keine	0
8	keine	0
9*	BiPAP (T)	25/7
10	keine	0
11	keine	0
12	keine	0

Die Tabelle stellt die Beatmungseinstellungen der Patienten vor der Studiennacht dar. Die mit *gekennzeichneten sieben Patienten wurden im Rahmen einer Kontrollmessung polysomnographiert. Bei Patient 11 erfolgte die Studienaufzeichnung im Rahmen einer Therapieeinleitung. Die übrigen vier Patienten (7, 8, 10 und 12) standen vor der Studienaufzeichnung unter keiner Therapie und wurden im Rahmen einer Diagnostiknacht polysomnographiert. Die Patienten 5, 8 und 9 konnten für die Datenauswertung nicht berücksichtigt werden.

Zehn der 12 Studienpatienten konnten das Studienprotokoll erfolgreich beenden. Patientin 8 brach die Studiennacht ab und bei Patientin 9 konnte aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes keine nCPAP-Beatmungsrampen durchgeführt werden. Patient 5 konnte aufgrund eines fehlenden Luftflussanschlusses für die Auswertung nicht berücksichtigt werden. Somit konnten 9 Studienpatienten für die Datenauswertung berücksichtigt werden.

Die Patienten 7, 8, 10 und 12 wurden im Rahmen einer Diagnostiknacht bei Verdacht auf ein Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom polysomnographiert. Patient 10 zeigte vereinzelt obstruktive Hypopnoen, die restlichen Patienten zeigten keine schlafbezogenen Atmungsstörungen auf. Patient 11 wurde im Rahmen einer Therapieeinleitung polysomnographiert, dabei wurde ein nCPAP-Druck von 8 mbar ermittelt.

4.2 Daten der Polysomnographie

Im Mittel zeigt sich bei den 9 Patienten eine gesamte Bettzeit (TIB) von $436,51 \pm 34,3$ Minuten sowie eine Gesamtschlafzeit (TST) von $259,3 \pm 84,6$ Minuten. Somit beträgt die mittlere Schlafeffizienz (Quotient aus TST zur TIB) $59,2 \pm 17\%$.

Bei der Auswertung der Polysomnographien fiel der hohe Anteil der Arousals in den einzelnen Studienaufzeichnungen auf. Tabelle 4 stellt für jeden Patient die Anzahl der Arousals sowie die Übergänge eines Schlafstadiums in den Wachzustand dar.

Tabelle 4: Arousals und Weckreaktionen

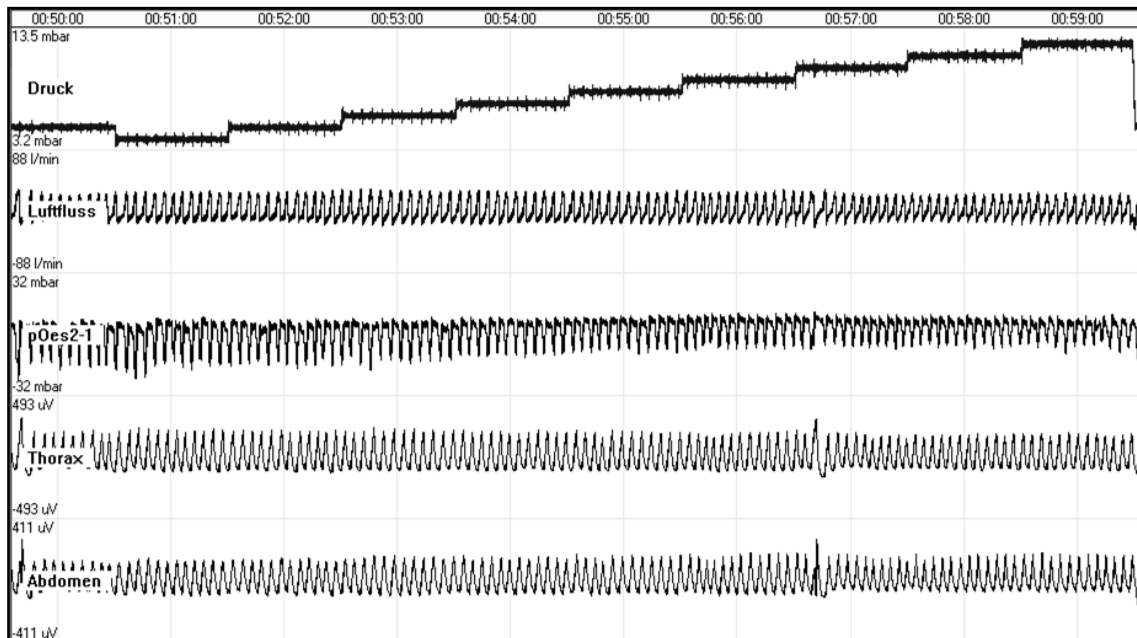
Patient	Arousals	Übergänge in Wachzustand
1	150	66
2	144	35
3	162	26
4	79	29
6	194	39
7	54	23
10	88	35
11	53	30
12	66	15
Mittelwert	110	33,11

Desweiteren fiel auf, dass bei allen Patienten der Tiefschlafanteil anteilmäßig an der Gesamtschlafzeit als genügend anzusehen ist, der REM-Schlaf jedoch bei 7 Patienten erniedrigt ist.

4.3 Datenauswertung

Wie im Kapitel 3 beschrieben, wurden während der Studiennacht Drucktreppen in CPAP-Modus von 4-12mbar mit einer Dauer jeder Druckstufe von 20 Sekunden bzw. 60 Sekunden appliziert. Dabei war das Ziel, die Druckstufen in möglichst allen Schlafstadien stabil durchzuführen. Abbildung 15 zeigt ein Beispiel einer solchen Drucktreppe, bei der die einzelnen Druckstufen 60 Sekunden andauern. In diesem Beispiel ist eine Drucktreppe dargestellt, die konstant im Tiefschlafstadium gemessen wurde und bei der der Patient keine schlafbezogenen Atmungsstörungen aufweist.

Abbildung 15: Beispiel einer Drucktreppe in nCPAP-Modus



Die Abbildung zeigt ein Beispiel einer nCPAP-Drucktreppe während einer Studiennacht. Der Druck wurde von 4mbar auf 12mbar gesteigert, wobei eine Druckstufe 60 Sekunden andauerte. Dieses Beispiel zeigt die Signale Druck, Luftfluss, Interdiaphragmaldruck (pOes2-1), Thorax- und Abdomengürtel (von oben nach unten). Dieses Beispiel zeigt eine Episode in konstantem Schlafstadium ohne jegliche schlafbezogenen Atmungsstörungen.

Bei den 9 Patienten konnten insgesamt 111 Drucktreppen durchgeführt werden, davon waren 38 mit einer Dauer von 20 Sekunden und 74 mit einer Dauer von 60 Sekunden pro Druckstufe. Somit wurden im Mittel 12 Drucktreppen innerhalb einer Studiennacht bei jedem Patienten appliziert.

Die Verteilung der einzelnen Schlafstadien der Drucktreppen zeigt Tabelle 5. Von den insgesamt 111 Drucktreppen wurden 33 im Wachzustand durchgeführt, wovon 18 die im Studienschema geforderten Drucktreppen im Wachzustand zu Beginn und zu Ende der Nacht darstellen. In die Kategorie „Leichtschlaf“ wurden die Drucktreppen gezählt, die konstant das Schlafstadium N1 oder N2 zeigten. Auch in diese Kategorie fielen Drucktreppen, die ein Wechsel von den Leichtschlafstadien N1 und N2 zu Wach, Tiefschlaf oder auch REM aufwiesen. Eine Drucktreppe wurde nur in der Kategorie „Tiefschlaf“ gewertet, wenn sie ausschließlich das Schlafstadium N3 konstant zeigte. Leider konnten keine Drucktreppen aufgezeichnet werden, die sich konstant im REM-Schlaf befanden, 13 Drucktreppen wiesen jedoch REM-Schlaf-Anteile auf, und wurden zur Kategorie „Leichtschlaf“ gezählt.

Tabelle 5: Verteilung der Schlafstadien

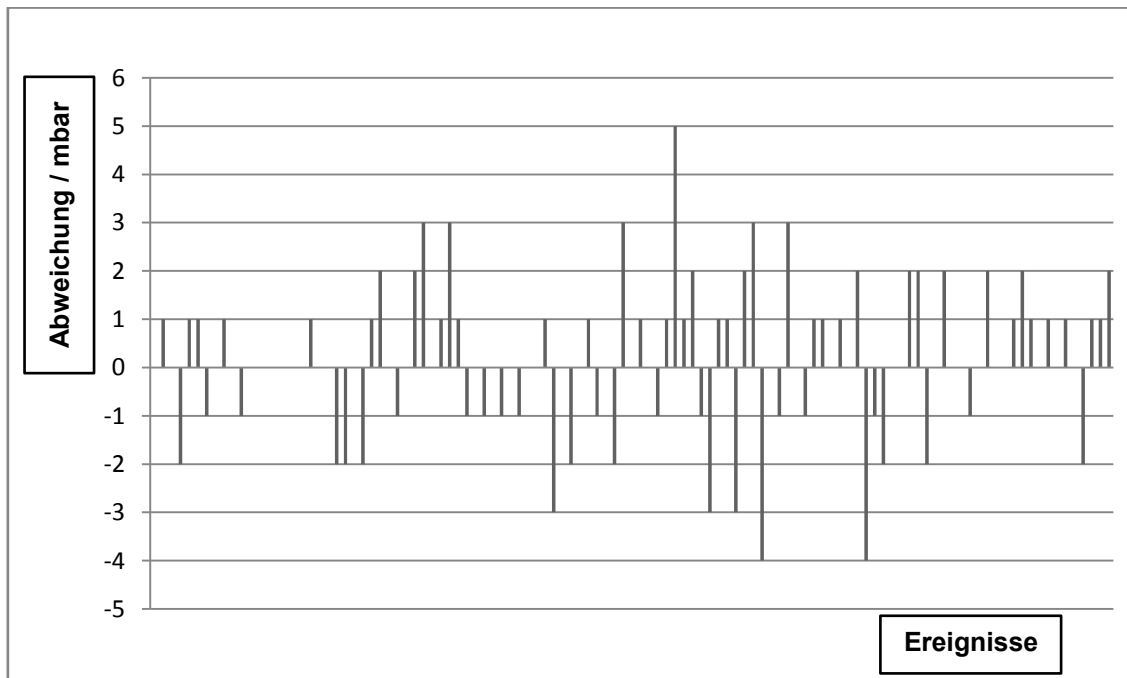
	WACH	LEICHTSCHLAF	TIEFSCHLAF	REM-Anteile
Patienten Drucktreppen	33	66	12	13

Schlafstadienverteilung der Patienten der einzelnen Drucktreppen. Zu der Kategorie „Leichtschlaf“ zählen Drucktreppen in den Leichtschlafstadien N1 und N2, jedoch auch Drucktreppen, die einen Wechsel von N1 bzw. N2 zu Wach, Tiefschlaf oder REM-Schlaf innerhalb der Drucktreppe aufweisen. Die Kategorie „REM-Anteile“ zeigt Drucktreppen, in denen neben anderen Schlafstadien REM-Schlaf vorkommt.

Um zu prüfen, ob eine nicht-invasive Ermittlung des intrinsischen PEEP mit den zwei zu untersuchenden Ansätzen möglich ist, wurden die jeweils ermittelten PEEPi mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie durch Thorax- und Abdomen-Atemgurte sowie mittels Bildung des Inspirations- zu Expirations-Verhältnis mit den durch die Standardmethode der Ösophagusdrucksonde ermittelten PEEPi verglichen. Die folgenden Abbildungen zeigen die Abweichungen des mittels der Standardmethode ermittelten PEEPi (Ösophagussonde, pOes2-1) und dem mittels Induktionsplethysmographie über thorakale Atemexkursionen (Abbildung 16), über abdominelle Atemexkursionen (Abbildung 17) ermittelten PEEPi, sowie mittels des Verhältnisses zwischen

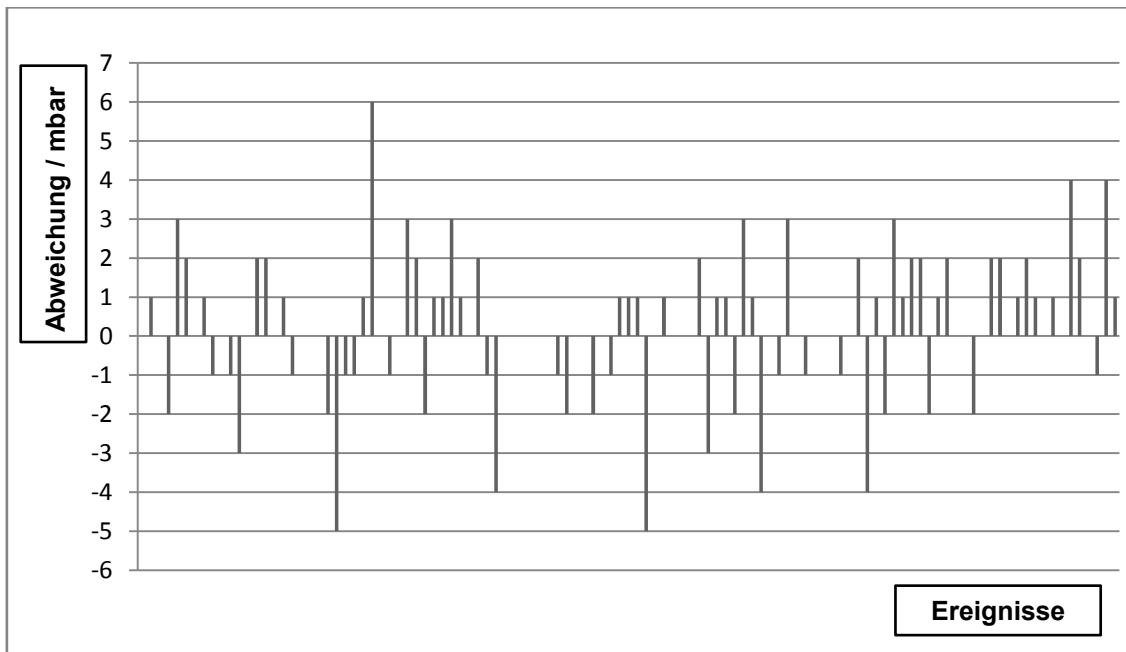
Inspiration zu Expiration (Abbildung 18) ermitteltem PEEPi für alle 9 Patienten. Die akzeptable Abweichung der zu vergleichenden Methoden (Äquivalenzbereich) wurde jeweils mit $[-1; 1]$ mbar festgelegt. Diese Festlegung erfolgte aufgrund der Überlegung, dass 1mbar bei vielen nicht-invasiven Beatmungsgeräten die kleinste Intervallstufe darstellt, durch die der Beatmungsdruck eingestellt werden kann. Eine Abweichung von mehr als $[-1; 1]$ mbar des mittels Standardmethode ermittelten PEEPi ist eine klinisch zu große Abweichung, da bei überschätztem PEEP die Gefahr einer Verschlimmerung der Hyperinflation (siehe oben) besteht.

Abbildung 16: Abweichungen pOes2-1 – Thorax-Atemgurt



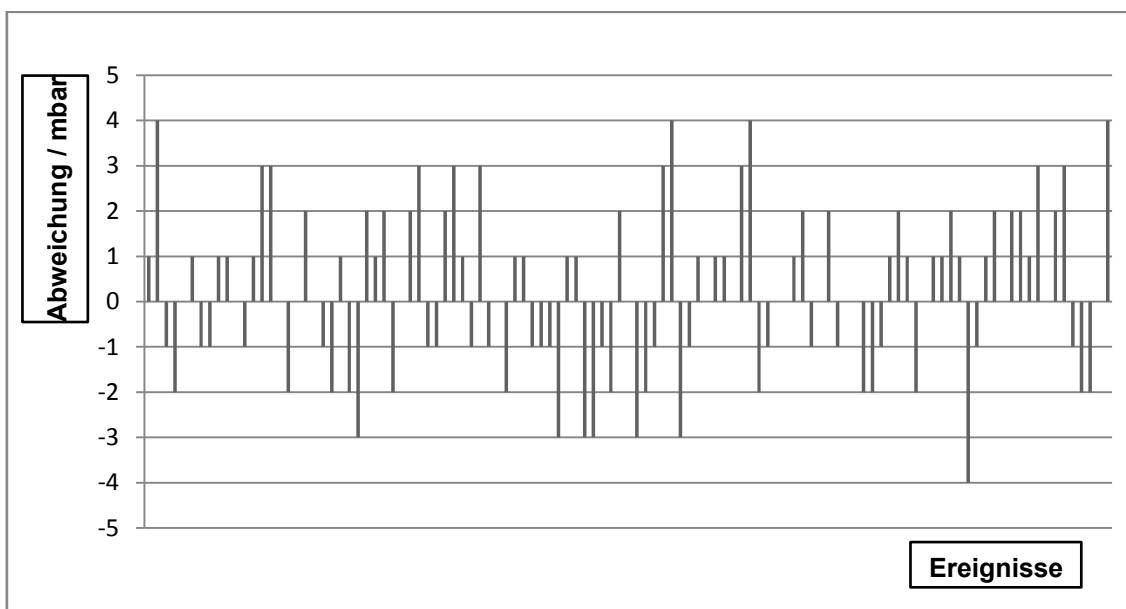
31% der Messdaten im Vergleich der Methoden pOes2-1 und Thorax-Atemgurt überschreiten die festgelegten Grenzen für den Äquivalenzbereich und sind somit als nicht akzeptabel zu werten.

Abbildung 17: Abweichungen pOes2-1 – Abdomen-Atemgurt



39 % der Messdaten im Vergleich der Methoden pOes2-1 und Abdomen-Atemgurt befinden sich außerhalb des festgelegten Äquivalenzbereichs.

Abbildung 18: Abweichungen pOes2-1 – Inspirations-/Expirations-Verhältnis



48% der Messdaten im Vergleich der Methoden pOes2-1 und Bildung des Inspirations-/Expirations-Verhältnis (I/E) befinden sich außerhalb des festgelegten Äquivalenzbereichs.

Da die Messwertreihen sich in der statistischen Testung als nicht normal verteilt erwiesen (Überprüfung durch den Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest), wurde zur Berechnung der Korrelation der nichtparametrische Test nach Spearman-Rho angewandt. Hierbei wird die Stärke des Zusammenhangs der Variablen gemessen. Tabelle 6 zeigt die Berechnung der Korrelation aller 9 Patienten unter Einschluss aller Drucktreppen.

Tabelle 6: Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho für alle Ereignisse

		pOes2-1	Thorax	Abdomen	I/E
pOes2-1	Korrelationskoeffizient	1,000	,524**	,383**	,272**
	Sig. (2-seitig)	.	,000	,000	,004
	N	111	105	111	111
**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig). *. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).					

Das Ergebnis der durchgeführten Korrelationsanalyse zeigt, dass ein mäßiger, positiver ($r=0,524$) Zusammenhang zwischen den Variablen pOes2-1 und Thorax besteht, zwischen den Variablen pOes2-1 und Abdomen besteht nur ein schwacher, positiver ($r= 0,383$) Zusammenhang, ebenso zwischen den Variablen pOes2-1 und I/E ($r=0,272$). Da alle drei Koeffizienten einen Wert > 0 aufweisen, besteht ein positiver Zusammenhang.

Alle drei Korrelationskoeffizienten sind statistisch hochsignifikant, die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt hier jeweils unter 1% ($p<0,01$). Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass die vorgenannten Korrelationskoeffizienten auf der Basis von 105 bzw. 111 Einzelmessungen bestimmt wurden, sodass die Fallzahl von tatsächlich 9 Patienten artifiziell erhöht wurde. Die hier genannten Signifikanzangaben können also nicht für den Schluss auf die Grundgesamtheit (alle COPD-Patienten mit den für diese Studie festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien) genutzt werden. Sie sind lediglich als standardisiertes Zusammenhangsmaß zu verstehen.

Insgesamt ist festzustellen, dass sich keine hohen Korrelationen zwischen den einzelnen Verfahren ergeben. Ein Grund für die fehlende Korrelation könnte das Auftreten von schlafbezogenen Atmungsstörungen innerhalb der durchgeführten Drucktreppen sein. Tabelle 7 zeigt die Verteilung von

schlafbezogenen Atmungsstörungen der Patienten innerhalb der einzelnen Drucktreppen. Hierbei fielen in die Kategorie „geringe Atmungsstörungen“ Drucktreppen, die weniger als zwei Apnoen oder Hypopnoen aufwiesen. Drucktreppen wurden in die Kategorie „starke Atmungsstörungen“ aufgenommen, wenn mehr als zwei Apnoen oder Hypopnoen auftraten.

Tabelle 7: Verteilung der schlafbezogenen Atmungsstörungen

	keine	gering	stark
Patienten Drucktreppen	43	30	38

Die Tabelle zeigt schlafbezogene Atmungsstörungen bei allen Patienten bezogen auf die Drucktreppen.

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass in 68 der insgesamt 111 (=61,3%) durchgeführten Drucktreppen schlafbezogene Atmungsstörungen auftraten. Somit kann vermutet werden, dass schlafbezogene Atmungsstörungen einen Störfaktor für den Vergleich der verschiedenen Messmethoden darstellen. Um diese These zu verifizieren, wurde eine Subanalyse durchgeführt, in der für die einzelnen Kategorien der schlafbezogenen Atmungsstörungen (keine, gering, stark) jeweils der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet wurde. Die Tabellen 8-10 zeigen hierfür die Ergebnisse.

Tabelle 8: Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho für das Kriterium „keine schlafbezogenen Atmungsstörungen“

		pOes2-1	Thorax	Abdomen	I/E
pOes2-1	Korrelationskoeffizient	1,000	,437**	,466**	,231
	Sig. (2-seitig)	.	,005	,002	,141
	N	42	39	42	42
**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig). *. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).					

Die Ergebnisse der durchgeführten Korrelationsanalyse zeigen, dass ein schwacher, positiver ($r=0,437$) Zusammenhang zwischen den Variablen pOes2-

1 und Thorax besteht. Ebenso besteht zwischen den Variablen pOes2-1 und Abdomen ein schwacher, positiver ($r = 0,466$) und zwischen den Variablen pOes2-1 und I/E ein schwacher, positiver ($r = 0,231$) Zusammenhang. Im Hinblick auf die Signifikanzangaben gilt das gleiche wie oben beschrieben.

Tabelle 9: Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho für das Kriterium „geringe schlafbezogenen Atmungsstörungen“

		pOes2-1	Thorax	Abdomen	I/E
pOes2-1	Korrelationskoeffizient	1,000	,530**	,447*	,486**
	Sig. (2-seitig)	.	,003	,013	,006
	N	30	30	30	30
**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig). *. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).					

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass bei der Untersuchung von Drucktreppen, die geringe schlafbezogene Atmungsstörungen aufzeigen, ein mäßiger, positiver ($r = 0,530$) Zusammenhang zwischen den Variablen pOes2-1 und Thorax besteht. Zwischen den Variablen pOes2-1 und Abdomen besteht ein schwacher, positiver ($r = 0,447$) Zusammenhang und zwischen den Variablen pOes2-1 und I/E besteht ebenso ein schwacher, positiver ($r = 0,486$) Zusammenhang. Im Hinblick auf die Signifikanzangaben gilt das gleiche wie oben beschrieben.

Tabelle 10: Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho für das Kriterium „starke schlafbezogenen Atmungsstörungen“

		Poes	Thorax	Abdomen	I/E
Poes	Korrelationskoeffizient	1,000	,618**	,277	,192
	Sig. (2-seitig)	.	,000	,088	,241
	N	39	36	39	39
**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig). *. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).					

Das Ergebnis der Korrelationsanalyse bei der Untersuchung von Drucktreppen, die starke schlafbezogene Atmungsstörungen aufzeigen, zeigt einen mäßigen, positiven ($r = 0,618$) Zusammenhang zwischen den Variablen pOes2-1 und

Thorax. Zwischen den Variablen pOes2-1 und Abdomen besteht ein schwacher, positiver ($r = 0,277$) Zusammenhang. Kein Zusammenhang besteht zwischen den Variablen pOes2-1 und I/E ($r = 0,192$). Auch hier gilt für die Signifikanzangaben das bereits erwähnte (siehe oben).

Wie oben beschrieben, wurde angenommen, dass schlafbezogene Atmungsstörungen die Auswertungen und somit die Korrelationen zwischen den Messmethoden stören könnten. Dabei wurde vermutet, dass vor allem in Drucktreppen, die starke Atmungsstörungen aufzeigen, die Messtechnik gestört wird und somit wurden hier geringere Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen erwartet. Dies trifft auch für die Methoden Abdomen-Atemgurt und I/E-Verhältnis zu, jedoch zeigt die Methode Thorax-Atemgurt eine mäßige Korrelation im Hinblick auf die Standardmethode. Aus der angenommenen These wurde zudem erwartet, dass Drucktreppen, die frei von schlafbezogenen Atmungsstörungen sind, sehr gute Korrelationen zeigen. Hierbei wurden jedoch nur schwache positive Zusammenhänge zwischen den zu untersuchenden nicht-invasiven Verfahren und der zum Vergleich stehenden Standardmethode gefunden. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse im besonderen Hinblick auf schlafbezogene Atmungsstörungen stützen die angenommene These somit nicht.

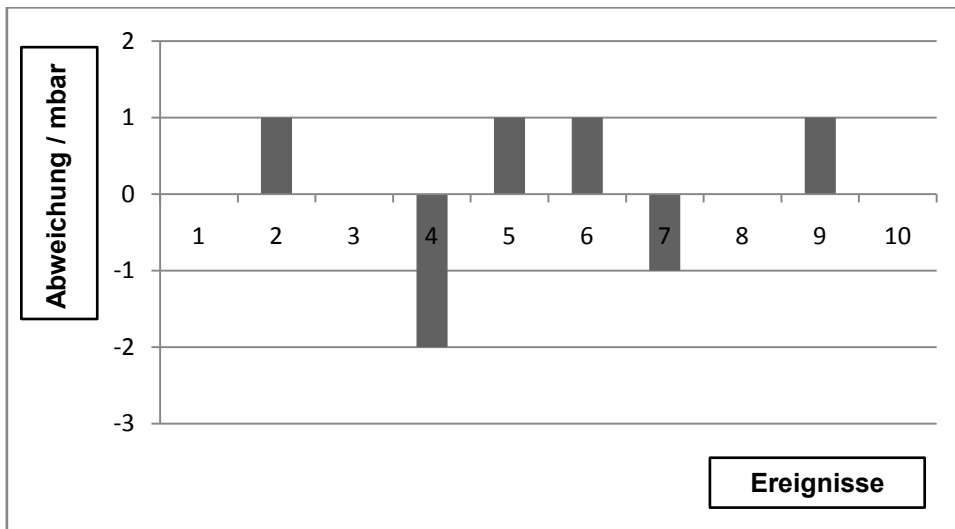
Im Folgenden werden die Ergebnisse von zwei Patienten exemplarisch dargestellt.

Patient 01

männlich, 60 Jahre alt, BMI 28,1 kg/m², FEV₁/VC 28,1%, RV 342,7%. Insgesamt konnten 10 Drucktreppen durchgeführt werden, wovon 5 eine Dauer von 20 Sekunden und 5 eine Dauer von 60 Sekunden pro Druckstufen aufzeigten. Während des Großteils der Drucktreppen waren bei dem Patienten keine schlafbezogenen Atmungsstörungen nachweisbar, lediglich innerhalb 2 Drucktreppen zeigten sich geringe SBAS.

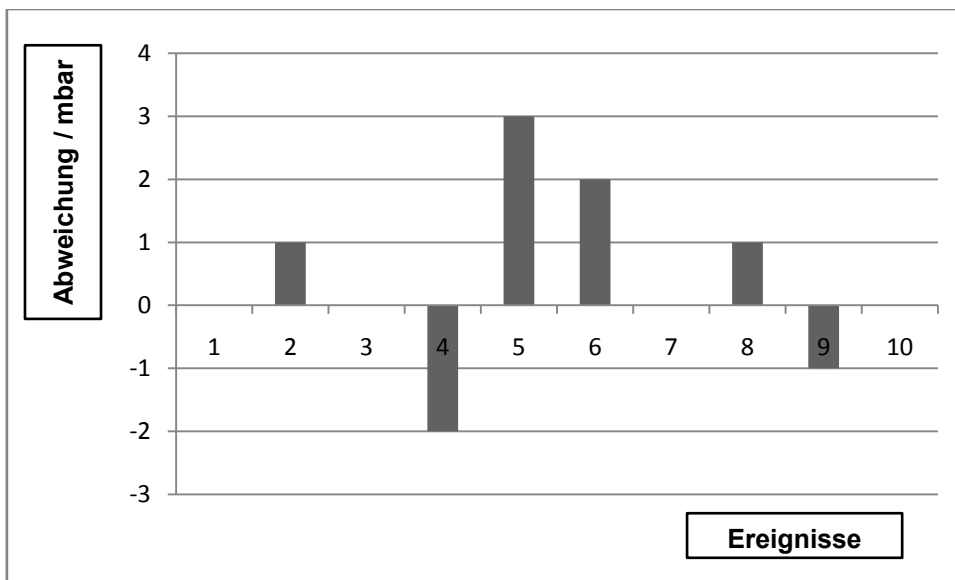
Die folgenden Abbildungen zeigen analog zu den Abbildungen der Ergebnisse aller Patienten die Abweichungen der ermittelten PEEPi zwischen den zu untersuchenden Methoden und der Standardmethode (pOes2-1) für alle Drucktreppen, die bei Patient 01 durchgeführt wurden. Der Äquivalenzbereich wurde mit [-1; 1] mbar festgelegt.

Abbildung 19: Patient 01 Abweichungen pOes2-1 – Thorax-Atemgurt



Bei dem Vergleich der Verfahren Thorax-Atemgurt und Standardmethode bei Patient 01 befinden sich 10% der Messreihen außerhalb des festgelegten Äquivalenzbereichs.

Abbildung 20: Patient 01 Abweichungen pOes2-1 – Abdomen



Bei Betrachtung der Verfahren pOes2-1 und Abdomen-Atemgurt bei Patient 01 erkennt man, dass sich 30% der Messreihen außerhalb des festgelegten Äquivalenzbereichs befinden.

Abbildung 21: Patient 01 Abweichungen pOes2-1 – I/E-Verhältnis

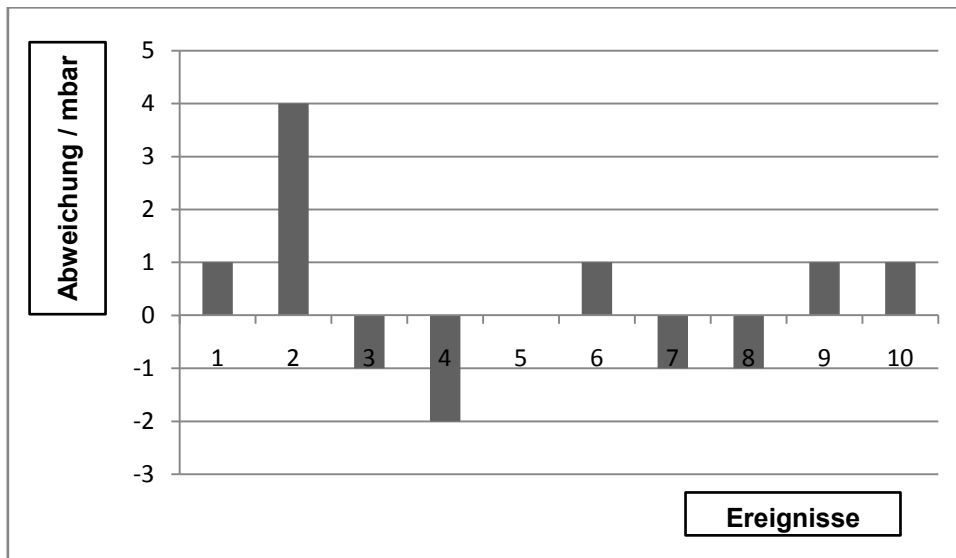


Abbildung 21 zeigt die Ergebnisse der Abweichungen zwischen pOes2-1 und Inspirations-/Expirationsverhältnis. Es befinden sich 20% der Messreihen außerhalb des festgelegten Äquivalenzbereichs.

Bei dem Vergleich der Ergebnisse der drei Messmethoden fällt auf, dass alle in der vierten Drucktreppe Ergebnisse zeigen, die sich außerhalb des Äquivalenzbereichs befinden. Nun stellt sich die Frage, ob diese Drucktreppe irgendwelche Besonderheiten aufweist. Die vierte Drucktreppe weist eine kurze Länge mit einer Dauer von 20 Sekunden pro Druckstufe auf, innerhalb der Drucktreppe zeigte der Patient keine schlafbezogenen Atmungsstörungen, die Schlafstadienanalyse ermittelte das Stadium „Wach“.

Im Hinblick auf die Ergebnisse der Messmethode Abdomen-Atemgurt fällt zudem auf, dass auch die 5. und 6. Drucktreppe Ergebnisse zeigen, die sich außerhalb des festgelegten Äquivalenzbereichs befinden. Die 5. Drucktreppe hat ebenso wie die 4. Drucktreppe eine kurze Dauer mit jeweils 20 Sekunden pro Druckstufe. Der Patient zeigt keine schlafbezogenen Atmungsstörungen und er befindet sich im Schlafstadium „Tiefschlaf“. Bei der 6. Drucktreppe handelt es sich um eine längere Drucktreppe mit einer Dauer von 60 Sekunden pro Druckstufen. Auch hier zeigt der Patient keine schlafbezogenen Atmungsstörungen und er befindet sich ebenso wie innerhalb der 5. Drucktreppe im Schlafstadium „Tiefschlaf“.

Bei der Analyse der Ergebnisse der Messtechnik durch Bildung des Inspirations-/Expirationsverhältnis befinden sich auch die Ergebnisse der zweiten Drucktreppe außerhalb des festgelegten Äquivalenzbereichs. Diese Drucktreppe hat eine kurze Dauer mit jeweils 20 Sekunden pro Druckstufe, der Patient weist keine schlafbezogenen Atmungsstörungen auf und er befindet sich im Schlafstadium „Wach“.

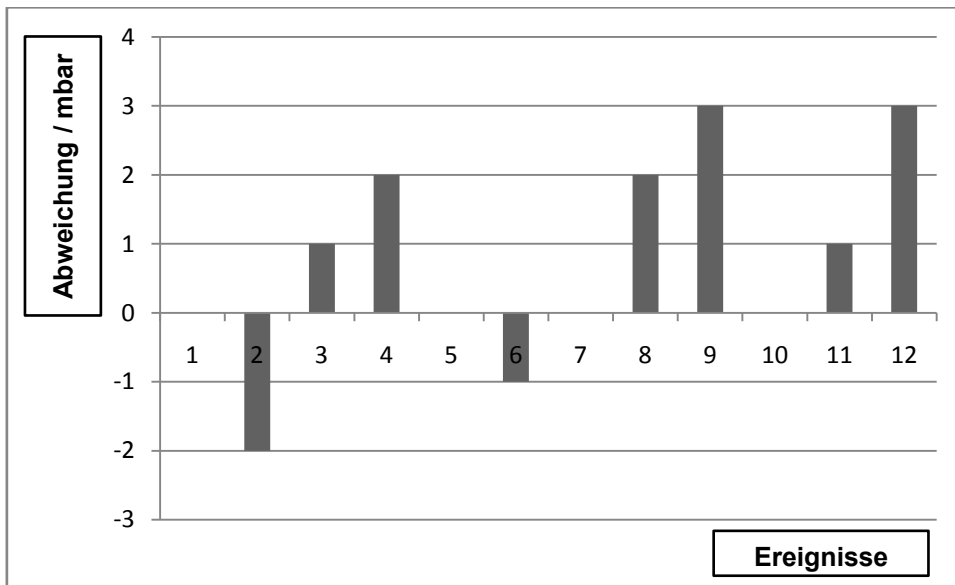
Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die vier Drucktreppen, in denen sich Abweichungen außerhalb des Äquivalenzbereichs zeigen, die These „schlafbezogene Atmungsstörungen als Störfaktor“ nicht stützen, da alle keine SBAS aufweisen. Drei der Drucktreppen haben eine kurze Dauer, eine weist eine längere Dauer auf, zwei der Drucktreppen befinden sich im Schlafstadium „Wach“ und zwei im Schlafstadium „Tiefschlaf“.

Patient 03

männlich, 48 Jahre alt, BMI 43,9 kg/m², FEV₁/VC 62,4%, RV 139,0%. Insgesamt konnten 12 Drucktreppen durchgeführt werden, wovon 5 eine Dauer von 20 Sekunden und 7 eine Dauer von 60 Sekunden pro Druckstufen aufzeigen. Innerhalb von 9 Drucktreppen zeigten sich bei dem Patienten starke schlafbezogene Atmungsstörungen, innerhalb einer Drucktreppe geringe SBAS und lediglich zwei Drucktreppen zeigten keine SBAS.

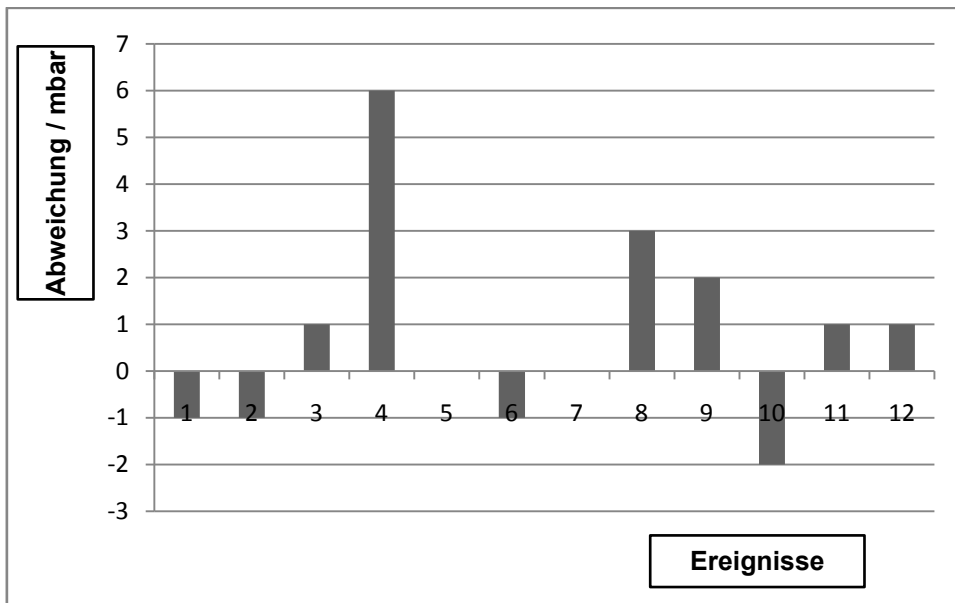
Die Abbildungen zeigen die Abweichungen des mittels der Standardmethode ermittelten PEEPi (pOes2-1) und dem mittels Induktionsplethysmographie über thorakale Atemexkursionen (Abbildung 22), über abdominelle Atemexkursionen (Abbildung 23) ermittelten PEEPi, sowie mittels des Verhältnisses zwischen Inspiration zu Expiration (Abbildung 24) ermitteltem PEEPi für Patient 03. Der Äquivalenzbereich wurde erneut mit [-1; 1] mbar festgelegt.

Abbildung 22: Patient 03 Abweichungen pOes2-1 – Thorax-Atemgurt



Bei Betrachtung der Abweichungen zwischen pOes2-1 und Thorax-Atemgurt befinden sich 50% der Messreihen außerhalb des Äquivalenzbereichs.

Abbildung 23: Patient 03 Abweichungen pOes2-1 – Abdomen



Bei Betrachtung der Abweichungen zwischen pOes2-1 und Abdomen-Atemgurt befinden sich 40% der Messreihen außerhalb des festgelegten Äquivalenzbereichs.

Abbildung 24: Patient 03 Abweichungen pOes2-1 – I/E-Verhältnis

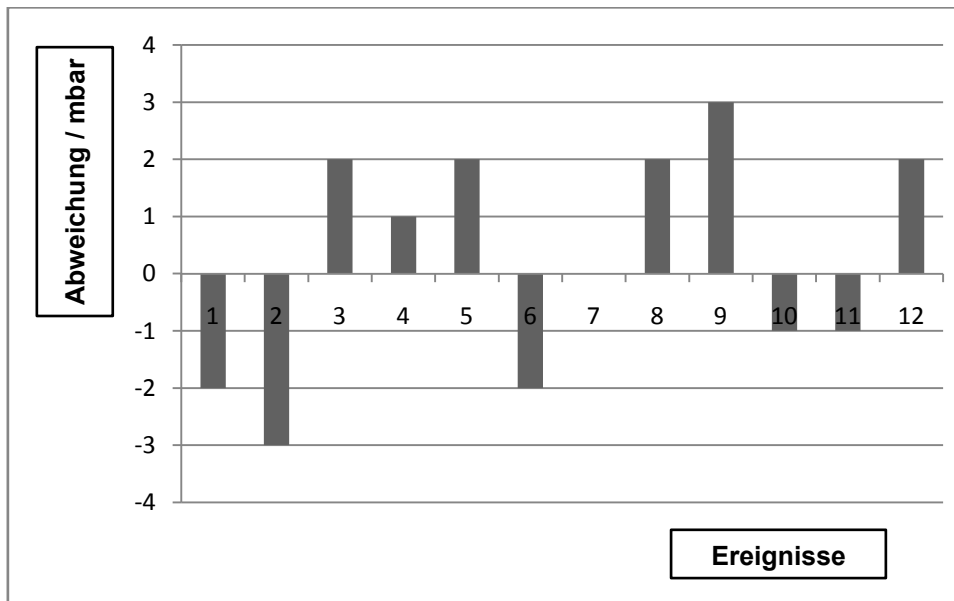


Abbildung 24 zeigt die Ergebnisse der Abweichungen zwischen pOes2-1 und Inspirations-/Expirationsverhältnis bei Patient 03. Es befinden sich 80% der Messreihen außerhalb des Äquivalenzbereichs.

Die Ergebnisse bei Patienten 03 zeigen, dass jeweils kaum eine Korrelation zwischen der Standardmethode und den zu untersuchenden nicht-invasiven Methoden besteht. Da die Drucktreppen 4 bis 12 starke schlafbezogene Atmungsstörungen aufweisen, liegt es nahe SBAS als Störfaktor zu vermuten. Die Schlafstadienanalyse zeigt, dass der Patient sich innerhalb der Drucktreppen 1 bis 3 sowie 10 und 11 im Schlafstadium „Wach“ befand, innerhalb der Drucktreppen 4 bis 9 sowie 12 im Schlafstadium „Leichtschlaf“.

Bei allen Patienten konnte durch die Applikation von einem externen PEEP mittels nCPAP-Druck der intrinsische PEEP nicht vollständig kompensiert werden. Auch zeigte sich, dass der intrinsische PEEP bei weiterer Steigerung des nCPAP-Drucks nicht auf dem optimalen Wertniveau konstant bleibt oder sich weiter reduziert, sondern dass er wieder ansteigt.

5. Diskussion

5.1 Methode

5.1.1 Studiendesign

Das Ziel der Studie war die Untersuchung einer neuen nicht-invasiven Messmethode zur Ermittlung des intrinsischen PEEP. Dabei wurden zwei Ansätze untersucht. Zum Einen die Messung der Atembewegungen mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie bei gleichzeitiger Aufzeichnung des Atemflusses an der Beatmungsmaske. Durch die zeitliche Verschiebung beider Signale sollte auf den intrinsischen PEEP rückgeschlossen werden. Zum Anderen wurde untersucht, ob durch Bildung des Verhältnisses zwischen Inspiration und Expiration der intrinsische PEEP bestimmt werden kann. Beide Ansätze wurden mit der standardisierten und viel verwendeten Technik zur Ermittlung des PEEP_i mittels Ösophagusdrucksonde verglichen. Um diese Fragestellung zu bearbeiten war ein prospektives experimentelles Studiendesign die einzig sinnvolle Möglichkeit.

5.1.2 Patientenkollektiv

Als Untersuchungskollektiv wurden Patienten mit lungenfunktionsanalytisch nachgewiesener COPD (Stadien GOLD II oder schwerer) und einer Lungenüberblähung ($RV > 120\%$ Soll) ausgewählt, da bei diesen Patienten von einem vorhandenen und messbaren intrinsischen PEEP ausgegangen werden kann.

In die Studie wurden insgesamt 12 Patienten eingeschlossen. Vergleichbare Studienpopulationen findet man bei anderen Studien, bei denen wie hier mit der invasiven und sehr aufwändigen Messtechnik der Ösophagusdrucksonde gearbeitet wurde. So untersuchten O'Donoghue et al. den Ösophagusdruck bei neun männlichen COPD-Patienten, um unter Anderem den Effekt von CPAP auf den intrinsischen PEEP herauszufinden (O'Donoghue et al., 2002). Die Gruppe um Petrof untersuchte sieben Patienten, die sich in der Weaning-Phase von mechanischer Ventilation bei schwerer COPD befanden, um den Effekt von CPAP auf die Atemarbeit zu untersuchen und verwendete hierbei die Ösophagusdrucksonde (Petrof et al., 1990). El et al. untersuchten mithilfe der

Ösophagusdrucksonde bei zehn COPD-Patienten und zehn gesunden Probanden den Einfluss der Atemfrequenz auf den PEEPi (El et al., 2003).

Mit einer weniger aufwendigen Messtechnik als der standardisierten und vielfach verwendete Technik mittels Ösophagusdrucksonde (Rossi and Khirani, 2009) hätten sicherlich bedeutend leichter größere Patientenzahlen in Studienuntersuchungen erreicht werden können. Die Messtechnik mit der direkten Drucksonde bereitete neben erheblichen Nachteilen, wie Invasivität, Unannehmlichkeiten, usw. (siehe unten) auch Schwierigkeiten im Hinblick auf die Rekrutierung der Studienpopulation. Einige Patienten lehnten die Studienteilnahme aufgrund des Einsatzes der Ösophagusdrucksonde ab. Ein weiteres Problem der Patientenrekrutierung stellte die Erfüllung der Einschluss- und Ausschlusskriterien dar. So war es besonders schwierig, stabile (pH-Wert zwischen 7,37 und 7,43) COPD-Patienten der Stadien GOLD II oder schwerer ($FEV_1 < 80\%$ des Soll) zu finden, da COPD-Patienten meist aufgrund einer Exazerbation, die häufig eine pH-Wert-Verschiebung verursacht, stationär im Krankenhaus aufgenommen werden. Hinzu kommt die Tatsache, dass COPD-Patienten aufgrund der erhöhten Exazerbationsrate v.a. in den Wintermonaten im Krankenhaus anzutreffen sind (Sethi and Murphy, 2008), (Sethi et al., 2009), was eine kontinuierliche Rekrutierung verhinderte und die Zeit der Datenerhebung zusätzlich verlängerte. Oft konnten Patienten aufgrund des Ausschlusskriteriums des Vorhandenseins einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III-IV nicht eingeschlossen werden. Bei Patienten mit kardialen Erkrankungen findet man eine erhöhte Prävalenz für COPD, so beträgt z.B. die Prävalenz der COPD bei Herzinsuffizienz-Patienten 20% (Widmer, 2011). Zudem verursacht eine COPD eine höhere NYHA-Klasse, sodass mehr COPD-Patienten in den NYHA-Klassen III und IV anzutreffen sind.

Um die Bereitschaft der Teilnahme an der Studie zu erhöhen wurden die Messungen pro Patient innerhalb einer Nacht durchgeführt. Desweiteren wurden bei der Rekrutierung bevorzugt COPD-Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen bereits eine Obstruktive Schlafapnoe diagnostiziert wurde. Dadurch sollte die Zahl der dem Patienten unbekannten Materialien, die jedoch zu Verwendung nötig waren, minimiert werden. Patienten mit einer diagnostizierten Obstruktiven Schlafapnoe kennen bereits den Messplatz im

Schlaflabor, sowie die polysomnographische Verkabelung und sind zudem bereits an eine CPAP-Maske gewöhnt und tolerieren das Applizieren verschiedener nCPAP-Drücke besser als Patienten, die das erste Mal mit einer kontinuierlichen Überdruckbeatmung schlafen sollen. Insgesamt wiesen 8 der 12 Studienpatienten ein bereits diagnostiziertes Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom auf.

Die Studie weist drei Drop-Outs (25%) auf. Bei den Drop-Outs handelt es sich um eine Patientin, die während den Nachtmessungen die Studie abbrach. Eine weitere Patientin tolerierte aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes keine nCPAP-Beatmungsrampen und reagierte dabei mit erheblichen Absenkungen der Sauerstoffsättigungskurve, so dass im weiteren Verlauf der Studiennacht keine vollständigen Drucktreppen durchgeführt werden konnten. Ein weiterer Patient konnte aufgrund eines Fehlers im Aufbau der Messtechnik für die Auswertungen nicht berücksichtigt werden. Somit weist die Studie letztendlich nur einen Studienabbrecher auf.

5.1.3 Durchführung

Die nächtlichen Messungen im Schlaflabor erfolgten zunächst im Wachzustand, damit sich der Patient zunächst an den applizierten nCPAP-Druck gewöhnen konnte und um einen im Wachzustand ermittelten PEEP_i als Ausgangswert zu erhalten. Im Anschluss daran erfolgten die Messungen im Schlafzustand des Patienten, wobei hierbei versucht wurde, die Messungen möglichst während allen Schlafstadien gleich zu verteilen und den Patienten in seinem Schlaf möglichst wenig zu beeinträchtigen.

5.1.4 Ösophagusdrucksonde

Die standardisierte Methode zur Ermittlung des intrinsischen PEEP mittels Ösophagusdrucksonde ist invasiv und im Klinikalltag oft schwierig durchzuführen, da sie einen kooperativen und wachen Patienten erfordert, um die Sonde korrekt zu platzieren. Somit ist auch der Einsatz auf Intensivstationen erschwert. Ein weiterer Nachteil sind die durch die Sonde hervorgerufenen Unannehmlichkeiten wie das initiale Schlucken der Sonde. Auch während den

Messungen kann weiterhin ein Fremdkörpergefühl im Rachen bestehen (American Thoracic Society and European Respiratory Society, 2002). Diese Unannehmlichkeiten können zu einer möglichen Schlafbeeinträchtigung führen. Durch die Ausführung des Sondenkabels unter der Maske zum Messgerät kann es zu Maskenleckagen kommen, was wiederum zu Konjunktividen und zu hohen Beatmungsdrücken führen kann. Als schlechter durchführbar gestaltet sich diese Messmethode bei Patienten mit einer akuten COPD-Exazerbation. Auch bei Patienten mit erhöhtem intraabdominellen Druck wie z.B. bei Aszites oder mit erniedrigter Brustwand-Compliance (Dehnbarkeit) wie z.B. bei Adipositas können die ermittelten PEEPi-Werte falsch erhöht sein (Krieger, 2009). Ein weiterer Nachteil stellen Herzschlagartefakte im Ösophagusdrucksignal dar, die aufgrund der ventralen Lage des Herzens im Bezug zum Ösophagus auftreten können und dadurch die Auswertung und Ermittlung des exakten PEEPi erschweren können (O'Donoghue et al., 2002).

5.1.5 Respiratorische Induktionsplethysmographie

Die zu untersuchende Methode stellt sich als nicht-invasiv und einfach durchführbar dar. Die angelegten elastischen Bänder stören den Patienten nicht und sind Teil der Verkabelung einer standardisierten Polysomnographie. Ebenso wird im Rahmen der Schlaflabordiagnostik der Atemfluss an der Beatmungsmaske abgeleitet. Somit benötigt man für diese Methode keine zusätzlichen Materialien, wenn die Ermittlung des intrinsischen PEEP im Rahmen einer Polysomnographie vorgenommen wird. Bei der Anlegung der elastischen Bänder ist es wichtig, dass diese auf der richtigen Höhe fixiert werden, um ein Verrutschen während den Nachtmessungen zu verhindern und somit Fehler, wie zum Beispiel das doppelte Messen der Atemexkursion des Abdomens durch einen nach unten verrutschten Thorax-Atemgurt, zu vermeiden.

Bei gesunden Patienten entstehen mithilfe der Induktionsplethysmographie zwei gleichläufige, sinuskurvenartige Signale für die thorakalen und abdominellen Atemexkursionen. Bei obstruktiver Schlafapnoe kann es zu einer Gegenläufigkeit der beiden Signale kommen (Staats et al., 1984). Auch kann es bei Vorhandensein eines Lungenemphysems durch eine paradoxe Atmung zu

einer Gegenläufigkeit der Atemexkursionen kommen. Diese Tatsache bereitete bei der Auswertung keine Schwierigkeiten, da die Signale des Thorax- und Abdomen-Atemgurtes getrennt voneinander betrachtet wurden. Dies könnte jedoch ein Problem darstellen, wenn man beide Signale miteinander summiert. Bei der Auswertung zeigten die Signale gute Kurven, nur selten mussten die automatisch ermittelten Maxima manuell korrigiert werden.

5.1.6 Inspirations-/Expirations-Verhältnis

Auch diese zu untersuchende Methode ist nicht-invasiv und benötigt lediglich eine Aufzeichnung des Atemflusses über die Atemmaske des Patienten. In der Literatur ist eine derartige Untersuchung mit Anwendung dieser Methode noch nicht beschrieben. In der hier untersuchten Studienpopulation handelt es sich um Patienten, die an einer COPD erkrankt sind. Die COPD ist charakterisiert durch einen reduzierten expiratorischen Luftfluss, der durch ein reduziertes Verhältnis von dem forcierten expiratorischem Volumen innerhalb einer Sekunde (FEV_1) zur Vitalkapazität (FEV_1/VC) gemessen wird (Ferguson, 2006). Der respiratorische Zyklus ist somit verändert, da die Expirationszeit verlängert ist. Vier Patienten wurden bereits mit einer nBiPAP-Therapie behandelt und erhielten in der Studiennacht zwischen den einzelnen gemessenen Drucktreppen eine nBiPAP-Therapie. Jedoch erfolgten die zur Ermittlung des intrinsischen PEEP durchgeführten Drucktreppen bei allen Patienten im Modus nCPAP, so dass das I/E-Verhältnis durch die Beatmungseinstellung nicht beeinflusst wurde.

5.2 Diskussion des Verfahrens zur automatischen Analyse des intrinsischen PEEP und der Atemarbeit (PC-Programm)

Eine automatische Auswertung war notwendig um die insgesamt 14.771 analysierten Atemzüge zu bewerten. Dies wurde in der vorliegenden Studie mit dem eigens im Schlaflabor Marburg entwickelten Programm *EDF-Trace* durchgeführt (genauer Programmalgorithmus siehe 3.4.2.1). Dabei wurde mit Hilfe des Programms der jeweilige intrinsische PEEP mittels Ösophagusdrucksonde, respiratorischer Induktionsplethysmographie und

Bildung des Verhältnisses zwischen Inspiration und Expiration ermittelt und im Anschluss die drei Ergebnisse miteinander verglichen.

Einen Nachteil der automatischen Analyse stellt die Möglichkeit von systematischen Fehlern durch Datenverarbeitungsschritte wie z.B. Kurvenglättung, Inspirationsbestimmung oder auch durch Erkennungsalgorithmen dar. Dies kann zu fälschlich oder nicht erkannten Inspirationszeiten oder falsch markierten Minima bzw. Maxima der Interdiaphragmaldruckkurve bzw. der Plethysmographiesignalen führen. Hierbei ist zu erwähnen, dass sich vor allem die automatische Feststellung der Minima in der zweiten Ableitung der Interdiaphragmaldruckkurve in der automatischen Analyse des intrinsischen PEEP häufig als fehlerhaft darstellte. Diese Beobachtung zeigte sich insbesondere bei Vorhandensein von EKG-Artefakten in der Interdiaphragmaldruckkurve.

Ein computergestütztes Analyseverfahren ist jedoch sicherlich als objektiver zu beurteilen als eine ausschließliche visuelle Erkennung und Festlegung des intrinsischen PEEP durch geschultes Fachpersonal. In der vorliegenden Studie wurde das computergestützte Analyseverfahren mit einer visuellen Nachkontrolle kombiniert, so dass falsch erkannte Inspirationszeiten oder falsch markierte Minima bzw. Maxima korrigiert werden konnten.

Bei der Auswertung der respiratorischen Induktionsplethysmographie erkannte das Computerprogramm sehr gut die Maxima in der zweiten Ableitung und auch die Inspirations- und Expirationszeiten wurden in den überwiegenden Fällen als richtig markiert. Somit ergaben sich vor allem Schwierigkeiten bei der Auswertung der Interdiaphragmaldruckkurve. Die Software ist in diesem Hinblick noch verbesserbar, so dass der Algorithmus die Minima noch besser erkennen sollte und die Software auch bei Vorhandensein von EKG-Artefakten eine zuverlässige Auswertung ermöglicht.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Schlafeffizienz

Im Mittel zeigt sich bei den 9 Patienten eine gesamte Bettzeit (TIB) von $436,51 \pm 34,3$ Minuten sowie eine Gesamtschlafzeit (TST) von $259,3 \pm 84,6$ Minuten. Somit beträgt die mittlere Schlafeffizienz (Quotient aus TST zur TIB) $59,2 \pm 17\%$. Desweiteren fällt auf, dass bei allen Patienten der Tiefschlafanteil anteilmäßig an der Gesamtschlafzeit als genügend anzusehen ist, der REM-Schlaf jedoch bei 7 Patienten erniedrigt ist. Bei der Auswertung der Polysomnographien zeigt sich außerdem ein hoher Anteil von Weckreaktionen (Arousals) in den einzelnen Studienaufzeichnungen.

Bei der Studienpopulation zeigt sich im Mittel somit eine erniedrigte Schlafeffizienz sowie einen erniedrigten REM-Schlaf-Anteil. Dies kann durch die Messung mittels Ösophagusdrucksonde bedingt sein, die durch Unannehmlichkeiten schlafbeeinträchtigend sein kann. Aber auch die Applikation der verschiedenen nCPAP-Drücke kann zu der erniedrigten Schlafeffizienz geführt haben, zum Beispiel durch vermehrtes Auslösen von Weckreaktionen. Jedoch muss zudem berücksichtigt werden, dass die Schlafeffizienz bei einer stationären Polysomnographie erniedrigt ist. Bruyneel et al. verglichen ambulante und stationäre Polysomnographien bei 66 Patienten und konnten zeigen, dass die Patienten im Schlaflabor eine erniedrigte Schlafdauer mit einem erniedrigten REM-Anteil sowie eine erniedrigte Schlafeffizienz aufzeigen (Bruyneel et al., 2011). Valipour et al. verglichen in ihrer Studie die Schlafstruktur von 52 COPD-Patienten, in einem stabilen Stadium GOLD II bzw. III mit einer Kontrollgruppe von 52 Probanden. Dabei stellten sie fest, dass die mittlere Schlafeffizienz bei den COPD-Patienten mit $75 \pm 13\%$ im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $82 \pm 11\%$ deutlich verringert ist (Valipour et al., 2011). Die Gruppe um Krachman untersuchte 25 COPD-Patienten mit Lungenüberblähung ($FEV_1 = 28 \pm 8\%$) polysomnographisch und stellte fest, dass die Patienten eine schlechte Schlafqualität zeigten mit einer Gesamtschlafzeit (TST) von 227 ± 93 Minuten und einer Schlafeffizienz von $56 \pm 21\%$. Desweiteren fand sie heraus, dass die FEV_1 mit der TST ($r = 0.5$, $p = 0.02$) und mit der Schlafeffizienz ($r = 0.5$, $p = 0.02$) korreliert (Krachman et al., 2011).

5.3.2 Intrinsischer PEEP

Der intrinsische PEEP wurde zum Vergleich der zu untersuchenden Methoden mit dem standardisierten Verfahren der Ösophagusdrucksonde ermittelt. Dabei wurde festgestellt, dass bei allen Patienten durch die Applikation von einem externen PEEP mittels nCPAP-Druck der PEEPi nicht vollständig antagonisiert werden konnte. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass COPD Patienten nicht nur an expiratorischen Flusslimitationen sondern auch an inspiratorischen Flusslimitationen leiden. Diese können durch den applizierten externen PEEP nicht vollständig beseitigt werden, so dass der PEEPi nie den Wert 0 mbar annimmt. Desweiteren stellten wir fest, dass der PEEPi bei weiterer Steigerung des nCPAP-Drucks nicht auf dem optimalen Wertniveau konstant bleibt oder sich weiter reduziert, sondern wieder ansteigt. Sobald die gemessene Höhe des PEEPi unter NIV-Beatmung erreicht wird, steigt dieser durch eine zunehmende Lungenüberblähung, obwohl der externe Beatmungsdruck noch nicht über dem PEEPi liegt. Diese Beobachtung erklärt die in der Literatur beschriebene Empfehlung einer Applikation des externen PEEP von 80% des ermittelten PEEPi (Appendini et al., 1994), (Schoenhofer and Jerrentrup, 2009).

5.3.2.1 Ermittlung mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie

Die Ermittlung des PEEPi mithilfe der zu untersuchenden nicht-invasiven Methode mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie (Atemgurte) basiert auf der Theorie, dass durch eine Minimierung der Zeitverzögerung zwischen Beginn der Atemarbeit und Inspiration auf den PEEPi rückgeschlossen werden kann. Analog zur Auswertung der Ergebnisse der Standardmethode wurde auch hier der nCPAP-Druck, bei dem die ermittelte Zeitverzögerung den ersten kleinsten Wert aufzeigte, als den optimalen Druck betrachtet, den man von außen applizieren muss um den intrinsischen PEEP zu antagonisieren.

Bei der Auswertung der Ergebnisse aller Patienten wurde ein Äquivalenzbereich mit $[-1; 1]$ mbar festgelegt. 31% der Messdaten überschreiten beim Vergleich Thorax-Atemgurt und Ösophagusdrucksonde die festgelegten Grenzen und sind somit als nicht akzeptabel zu werten. Beim Vergleich Abdomen-Atemgurt und Ösophagusdrucksonde befinden sich 39 %

der Messdaten außerhalb des festgelegten Äquivalenzbereichs. Ebenso zeigen die durchgeführten Korrelationsanalysen, dass zwischen den Variablen pOes2-1 und Thorax-Atemgurt ein mäßiger positiver ($r=0,524$) Zusammenhang besteht. Zwischen den Variablen pOes2-1 und Abdomen-Atemgurt besteht demgegenüber nur ein schwacher positiver ($r= 0,383$) Zusammenhang. Somit konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass der Thorax-Atemgurt sich für die Ermittlung des intrinsischen PEEP besser eignet als der Abdomen-Atemgurt. Mögliche Gründe hierfür könnten eine bestehende starke Adipositas darstellen. Patient 01, bei dem sich sehr gute Korrelationen zwischen den einzelnen Messmethoden, vor allem beim Vergleich des ermittelten PEEPi zwischen Thorax-Atemgurt und Ösophagusdrucksonde (10% Abweichungen) zeigten, beträgt der BMI 28,1 kg/m². Im Vergleich hierzu weist Patient 03 einen BMI 43,9 kg/m² auf, bei dem nur geringe Korrelationen (50% Abweichungen beim Vergleich der Methoden Thorax-Atemgurt und Ösophagusdrucksonde) nachgewiesen werden konnten. So könnte eine bestehende Adipositas die Genauigkeit der Signalkurven der respiratorischen Induktionsplethysmographie stören und die Analyse beeinträchtigen. Ein weiterer Grund für die Unterschiede in den Analysen zwischen Thorax- und Abdomen-Atemgurt können paradoxen Atembewegungen, die in eine Gegenläufigkeit der Signalkurven resultieren, darstellen. Diese findet man vor allem bei starkem Lungenemphysem oder bei schlafbezogenen Atmungsstörungen (Staats et al., 1984) (siehe 5.1.5).

Insgesamt stellt sich die respiratorische Induktionsplethysmographie in dieser Studie als eine nicht-invasive Messmethode dar, die die Standardmethode nicht ersetzen kann. Dafür zeigten sich in der Studie zu geringe Korrelationen zwischen diesen beiden Verfahren. Beachtet werden muss hierbei jedoch, dass bei der Auswertung der Druck bestimmt wurde, der von extern appliziert werden musste, um den intrinsischen PEEP zu antagonisieren. Der extern zu applizierende Druck darf jedoch nur 80% des PEEPi betragen (Appendini et al., 1994). Somit kann der durch die Induktionsplethysmographie ermittelte PEEPi als zu niedrig ermittelt betrachtet werden.

5.3.2.2 Ermittlung mittels Inspirations-/Expirations-Verhältnis

Analog zur den Auswertungen der Ergebnisse der Standardmethode und der respiratorischen Induktionsplethysmographie wurde auch bei der zweiten zu untersuchenden Methode der nCPAP-Druck, bei dem das Verhältnis zwischen Inspiration und Expiration den ersten kleinsten Wert aufzeigte, als den optimalen Druck betrachtet, den man von außen applizieren muss um den PEEPi zu antagonisieren.

Bei der Analyse der Ergebnisse aller Patienten zeigten sich 48% der Messdaten außerhalb des festgelegten Äquivalenzbereichs. Zudem findet sich kaum eine Korrelation zwischen den Variablen pOes2-1 und I/E ($r=0,272$). In dieser Studie konnte somit nicht gezeigt werden, dass diese Methode geeignet ist, um den intrinsischen PEEP zu ermitteln. Als möglicher Störfaktor kann auch hier die Tatsache angebracht werden, dass der von extern zu applizierende nötige Druck, um den PEEPi zu antagonisieren, bestimmt wurde und dieser im Vergleich zum wahren PEEPi niedriger ist. Desweiteren beeinflusst die COPD den respiratorischen Zyklus, was bei der Ermittlung des PEEPi mittels Bildung des Inspirations-/Expirationsverhältnisses berücksichtigt werden muss.

5.4 Zusammenfassende Beurteilung und klinische Relevanz

Bei akutem oder chronischem respiratorischen Versagen im Rahmen einer COPD kann die nicht-invasive Beatmung mittels nCPAP-Applikation hilfreich sein, um durch die Reduktion des intrinsischen PEEP eine Minimierung der respiratorischen Muskelanstrengung zu erreichen. Dafür ist eine exakte individuelle Messung des PEEPi nötig, um eine optimale Beatmungseinstellung zu finden, bei der die Atemarbeit reduziert wird ohne dass es zu einer zusätzlichen Lungenüberblähung kommt. In den letzten Jahren wurde hierfür die standardisierte und vielfach verwendete Technik mittels Ösophagusdrucksonde angewandt. Diese ist jedoch invasiv und klinisch nicht leicht durchführbar. Somit ist es erstrebenswert eine nicht-invasive Methode zu finden, um den PEEPi zu ermitteln.

Ziel war es, zu untersuchen, ob eine nicht-invasive Ermittlung des intrinsischen PEEP mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie und mittels Bildung

des Verhältnisses zwischen Inspiration und Expiration möglich ist und ob diese Methoden klinisch gut durchführbar sind.

Die respiratorische Induktionsplethysmographie stellt einen Teil der Verkabelung einer standardisierten Polysomnographie dar und ist einfach durchführbar. Die Ergebnisse der Auswertung zeigten, dass der Thorax-Atemgurt sich besser zur Ermittlung des intrinsischen PEEP eignet als der Abdomen-Atemgurt. Jedoch ergaben sich insgesamt nur mäßige Korrelationen im Vergleich zu der Standardmethode, so dass diese von der neuen, nicht-invasiven Methode derzeit noch nicht ersetzt werden kann.

Die Bildung des Verhältnisses zwischen Inspiration und Expiration benötigt lediglich eine Aufzeichnung des Atemflusses über die Atemmaske des Patienten und ist somit ebenso einfach durchführbar. Die Ergebnisse der ermittelten intrinsischen PEEP-Werten zeigten kaum eine Korrelation im Vergleich zu der Standardmethode. In dieser Studie konnte somit nicht gezeigt werden, dass sich diese Methode für die Ermittlung des intrinsischen PEEP eignet.

Desweiteren sollte die Frage geklärt werden, ob die Ermittlung des PEEPi mit den zu untersuchenden Methoden sowohl im NREM- als auch im REM-Schlaf gelingt.

Für die Datenauswertung konnten 9 Studienpatienten berücksichtigt werden, wobei sich bei der Auswertung der Polysomnographien zeigte, dass der REM-Schlaf bei 7 Patienten erniedrigt war und sich auch ein hoher Anteil von Arousals in den einzelnen Studienaufzeichnungen zeigte, die häufig einen Wechsel in ein anderes Schlafstadium bzw. in den Wachzustand verursachten. Es konnten keine Drucktreppen aufgezeichnet werden, die sich konstant im REM-Schlaf befanden, so dass diese Frage nicht beantwortet werden kann.

Die Studie sollte auch klären, ob zur Ermittlung des intrinsischen PEEP eine langsame Druckerhöhung (eine Minute pro Druckstufe) oder eine schnelle Druckerhöhung (20 Sekunden pro Druckstufe) nötig ist und ob die Titration Arousals, Weckreaktionen oder einen Wechsel in ein anderes Schlafstadium verursacht.

Die Studie zeigte, dass im Rahmen der Durchführung einer Drucktreppe von 4-12mbar beim Einstellen eines nCPAP-Drucks unterhalb des individuell eingestellten therapeutischen Beatmungsdruck bei gleichzeitigem Vorhandensein eines Obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms häufig Arousals mit anschließendem Übergang in ein anderes Schlafstadium oder in den Wachzustand auftraten. Eine schnelle Druckerhöhung konnte hierbei ein für den Patienten zu niedrigen Druck schnell überwinden, sodass Arousals weniger auftraten. Bei einer schnellen Druckerhöhung standen jedoch nur wenige Atemzüge pro Druckstufe für die Ermittlung des PEEPi zur Verfügung, so dass bei Vorhandensein von EKG-Artefakten, die die Signale noch zusätzlich stören können, die Auswertung erheblich erschwert war. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass sowohl eine langsame als auch eine schnelle Druckerhöhung zur Ermittlung des PEEPi möglich ist. Die polysomnographische Auswertung zeigte, dass es bei den 9 Patienten im Mittel zu 110 Arousalreaktionen und zu 33 Übergängen von einem Schlafstadium zum Wachzustand kam. Die Titrierung des PEEPi mittels einer nCPAP-Drucktreppe beeinflusste den Schlaf der Patienten somit erheblich, welche eine Rolle bei der Erklärung der erniedrigten Schlafeffizienz von $59,2 \pm 17\%$ spielen kann.

Desweiteren stand zur Klärung, ob die Methoden von Störfaktoren, wie zum Beispiel das Vorhandensein schlafbezogener Atmungsstörungen, beeinflusst werden. Das Studienkollektiv zeigte einen hohen Anteil an Patienten mit gleichzeitigem Auftreten von COPD und Obstruktiver Schlafapnoe. Insgesamt traten in 61,3% der durchgeführten Drucktreppen schlafbezogene Atmungsstörungen auf. In einer Subgruppenanalyse konnte die These jedoch nicht verifiziert werden, dass schlafbezogene Atmungsstörungen einen Störfaktor darstellen.

In der Studie sollte außerdem die Frage beantwortet werden, ob die Ermittlung des PEEPi von anderen Faktoren abhängig ist.

Bei Betrachtung der Ergebnisse zeigen sich Hinweise auf Faktoren, die die untersuchten Methoden beeinflussen können. In der Auswertung der Studie konnte gezeigt werden, dass der Thorax-Atemgurt sich für die Ermittlung des PEEPi besser eignet als der Abdomen-Atemgurt. Hierbei stellte sich die Frage, ob der Body-Mass-Index einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte. Wie

bereits oben beschrieben, eignet sich Patient 01 mit einem BMI von $28,1 \text{ kg/m}^2$ sehr gut für die Ermittlung des PEEPi mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie. Im Gegensatz dazu können bei Patient 03 nur geringe Korrelationen der einzelnen Messmethoden nachgewiesen werden. Dieser Patient weist einen BMI von $43,9 \text{ kg/m}^2$ auf. Auch Patient 02 und 04 weisen einen BMI von über 40 kg/m^2 auf und auch bei ihnen zeigen sich mehrere Abweichungen der Korrelationen vom festgelegten Äquivalenzbereich. Jedoch zeigen auch Patienten mit einem niedrigeren BMI geringe Korrelation auf, so dass aufgrund des kleinen Patientenkollektivs keine definitive Aussage über den Einfluss des BMI auf die Ergebnisse getroffen werden kann.

In dem Studienkollektiv zeigten sich Unterschiede in den vorhandenen Residualvolumina der einzelnen Patienten, so dass sich bei der Auswertung der Ergebnisse die Frage stellte, ob die Lungenüberblähung, gemessen anhand des Residualvolumens, einen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Beim Vergleich der Patienten, die ein sehr hohes Residualvolumen aufweisen (vor allem die Patienten 01 und 07) zeigte sich allerdings keine Tendenz im Hinblick auf eine gute Korrelation der einzelnen Testmethoden. Wie bereits beschrieben zeigt Patient 01 sehr gute Korrelationen, Patient 07 jedoch eher kaum Korrelationen zwischen den ermittelten PEEPi. Es konnte beobachtet werden, dass Patienten mit hohem Residualvolumen eine Tendenz zu höheren PEEPi-Werten wie Patienten mit geringeren Residualvolumen aufzeigen. Ähnlich wie bei dem Faktor BMI ist auch hier eine größere Anzahl von Patienten notwendig, um dem Einfluss des Residualvolumens auf die Messmethoden und den intrinsischen PEEP genauer zu untersuchen.

Ein Störfaktor bei der automatischen Analyse des PEEPi mittels der Standardmethode stellte das Vorhandensein von EKG-Artefakten in der Interdiaphragmaldruckkurve dar, da sich hierbei die Analyse häufig als fehlerhaft darstellte und die automatischen Markierungen korrigiert werden mussten. Bei Vorhandensein von EKG-Artefakten lässt es sich somit nicht ausschließen, dass die ermittelten Korrelationen der Ergebnisse der zu untersuchenden Methoden und der Standardmethode ebenso fehlerhaft sein können.

Insgesamt scheinen viele Faktoren die Messdaten zu beeinflussen, jedoch konnten vielversprechende Tendenzen, vor allem in Hinblick auf die respiratorische Induktionsplethysmographie festgestellt werden. Um dies weiter zu untersuchen, sind eine größere Studienpopulation sowie eine verbesserte Software zur automatischen Analyse erforderlich. Bei den Auswertungen zeigte sich zudem, dass bei allen Patienten durch die Applikation eines externen PEEP mittels nCPAP-Druck der intrinsische PEEP nicht vollständig antagonisiert werden konnte. Auch stellte sich heraus, dass der intrinsische PEEP bei weiterer Steigerung des nCPAP-Drucks nicht auf dem optimalen Wertniveau konstant bleibt oder sich weiter reduziert, sondern dass er wieder ansteigt. Sobald die gemessene Höhe des PEEPi unter NIV-Beatmung erreicht wird, steigt dieser durch eine zunehmende Lungenüberblähung, obwohl der externe Beatmungsdruck noch nicht über dem PEEPi liegt. Diese Beobachtung erklärt die in der Literatur beschriebene Empfehlung einer Applikation des externen PEEP von 80% des ermittelten PEEPi (Appendini et al., 1994), (Schoenhofer and Jerrentrup, 2009).

6. Ausblick

In dieser Studie konnte mit aufwendigem Studiendesign und Technik gezeigt werden, dass die untersuchten zwei nicht-invasiven Methoden derzeit die Standardmethode der Ösophagusdrucksonde bei der Ermittlung des intrinsischen PEEP nicht ersetzen können. Im Hinblick auf die respiratorische Induktionsplethysmographie konnten vielversprechende Tendenzen festgestellt werden. Um dies weiter zu untersuchen, sind eine größere Studienpopulation sowie eine verbesserte Software zur automatischen Analyse erforderlich. In dieser Studie wurde bestätigt, dass der intrinsische PEEP und damit die Lungenüberblähung zunimmt, wenn der applizierte PEEP über dem individuellen intrinsischen PEEP liegt (Schoenhofer and Jerrentrup, 2009). Somit ist es vor allem wichtig bei Patienten, die nicht-invasiv beatmet werden und dadurch einen externen PEEP appliziert bekommen, eine Methode zu etablieren, die den intrinsischen PEEP sicher messen kann und anstelle der invasiven und aufwendigen Methode der Ösophagusdrucksonde eingesetzt werden kann.

Wenn eine einfache, nicht-invasive Methode gefunden wird, die den PEEPi exakt und routinemäßig messen kann, könnte das Vorhandensein, bzw. die Entwicklung eines PEEPi rechtzeitig erkannt werden. Man kann sich auch vorstellen, dass diese Technik so weiterentwickelt werden könnte, dass durch die Detektion eines Anstieges des PEEPi drohende COPD-Exazerbationen erkannt werden können.

7. Literaturverzeichnis

Agusti, A., and B. Celli, 2011, Avoiding confusion in COPD: from risk factors to phenotypes to measures of disease characterisation: *European Respiratory Journal*, v. 38, no. 4, p. 749-751.

Ai-Ping, C., K. H. Lee, and T. K. Lim, 2005, In-Hospital and 5-Year Mortality of Patients Treated in the ICU for Acute Exacerbation of COPD*: *Chest*, v. 128, no. 2, p. 518-524.

Ambrosino, N., and S. Strambi, 2004, New strategies to improve exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease: *European Respiratory Journal*, v. 24, no. 2, p. 313-322.

Ambrosino, N., and G. Vaghegghini, 2007, Non-invasive ventilation in exacerbations of COPD: *Int.J Chron.Obstruct.Pulmon.Dis.*, v. 2, no. 4, p. 471-476.

American Academy of Sleep Medicine, 2005, ICSD-2- International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual.: Illinois: Westchester, American Academy of Sleep Medicine.

American Thoracic Society, and European Respiratory Society, 2002, ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing: *Am J Respir Crit Care Med*, v. 166, no. 4, p. 518-624.

Appendini, L., A. Patessio, S. Zanaboni, M. Carone, B. Gukov, C. F. Donner, and A. Rossi, 1994, Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: *Am J Respir Crit Care Med*, v. 149, no. 5, p. 1069-1076.

Bals, R., H. F. Becker, U. Wagner, and C. Vogelmeier, 2006, Acute exacerbation of COPD: *Pneumologie*, v. 60, no. 1, p. 11-23.

Barnes, P. J., and B. R. Celli, 2009, Systemic manifestations and comorbidities of COPD: *European Respiratory Journal*, v. 33, no. 5, p. 1165-1185.

Baydur, A., P. K. Behrakis, W. A. Zin, M. Jaeger, and J. MILIC-EMILI, 1982, A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique: *Am.Rev.Respir.Dis.*, v. 126, no. 5, p. 788-791.

Becker, H. F., and A. Jerrentrup, 2001, Artificial respiration for acute respiratory insufficiency--state of the art: *Internist (Berl)*, v. 42, no. 3, p. 342-348.

Bein T., and Pfeifer M., 2010, *Intensivbuch Lunge Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft*.

Blanc, P. D., C. Iribarren, L. Trupin, G. Earnest, P. P. Katz, J. Balmes, S. Sidney, and M. D. Eisner, 2009, Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited: *Thorax*, v. 64, no. 1, p. 6-12.

Borbély, A. Das Geheimnis des Schlafs. Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung. 1984.

Ref Type: Edited Book

Brochard, L., 2003, Mechanical ventilation: invasive versus noninvasive: European Respiratory Journal, v. 22, no. 47 suppl, p. 31s-37s.

Brochard, L., A. Harf, H. Lorino, and F. Lemaire, 1989, Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation: Am Rev Respir Dis., v. 139, no. 2, p. 513-521.

Brochard, L. et al., 1995, Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: N Engl J Med, v. 333, no. 13, p. 817-822.

Brochard, L. et al., 1990, Reversal of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Lung Disease by Inspiratory Assistance with a Face Mask: New England Journal of Medicine, v. 323, no. 22, p. 1523-1530.

Bruyneel, M., C. Sanida, G. Art, W. Libert, L. Cuvelier, M. Paesmans, R. Sergysels, and V. Ninane, 2011, Sleep efficiency during sleep studies: results of a prospective study comparing home-based and in-hospital polysomnography: J.Sleep Res., v. 20, no. 1 Pt 2, p. 201-206.

Buist, A. S. et al., 2007, International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study: The Lancet, v. 370, no. 9589, p. 741-750.

Cazzola, M. et al., 2008, Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers: European Respiratory Journal, v. 31, no. 2, p. 416-469.

Celli, B. R. et al., 2004a, Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper: European Respiratory Journal, v. 23, no. 6, p. 932-946.

Celli, B. R., C. G. Cote, J. M. Marin, C. Casanova, M. Montes de Oca, R. A. Mendez, V. Pinto Plata, and H. J. Cabral, 2004b, The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The New England Journal of Medicine, v. 350, no. 10, p. 1005-1012.

Chaouat, A., E. Weitzenblum, J. Krieger, T. Ifoundza, M. Oswald, and R. Kessler, 1995, Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome: Am J Respir Crit Care Med, v. 151, no. 1, p. 82-86.

Chapman, K. R. et al., 2006, Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease: European Respiratory Journal, v. 27, no. 1, p. 188-207.

Coussa, M. L., C. Guerin, N. T. Eissa, C. Corbeil, M. Chasse, J. Braidy, N. Matar, and J. MILIC-EMILI, 1993, Partitioning of work of breathing in mechanically ventilated COPD patients: J Appl.Physiol, v. 75, no. 4, p. 1711-1719.

Cross, M. D., N. L. Mills, M. Al-Abri, R. Riha, M. Vennelle, T. W. Mackay, D. E. Newby, and N. J. Douglas, 2008, Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial: *Thorax*, v. 63, no. 7, p. 578-583.

Demedts, I. K., T. Demoor, K. R. Bracke, G. F. Joos, and G. G. Brusselle, 2006, Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema: *Respir Res.*, v. 7, p. 53.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. S2 Leitlinie Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. 2009.

Ref Type: Report

DGSM, 2009, Somnologie S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf: Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin, v. 13, no. 0, p. 1-160.

Dierkesmann, R. et al., 2009, Beurteilungs- und Prognosekriterien bei COPD: *Pneumologie*, v. 63, no. 01, p. 49-55.

Duchna, H. W., 2006, Schlafbezogene Atmungsstörungen - Neuauflage der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) der American Academy of Sleep Medicine (AASM): *Pneumologie*, v. 60, no. 09, p. 568-575.

El, K. C., D. Vanpee, L. Rousseau, J. Jamart, and L. Delaunois, 2003, Breathing frequency and use of expiratory muscles do influence the dynamic positive end-expiratory pressure: *Respir.Med.*, v. 97, no. 4, p. 388-392.

Ferguson, G. T., 2006, Why does the lung hyperinflate?: *Proc.Am.Thorac.Soc.*, v. 3, no. 2, p. 176-179.

Filley, G. F., H. J. Beckwitt, J. T. Reeves, and R. S. Mitchell, 1968, Chronic obstructive bronchopulmonary disease. II. Oxygen transport in two clinical types: *Am J Med*, v. 44, no. 1, p. 26-38.

Flenley, D. C., 1985, Sleep in chronic obstructive lung disease: *Clin.Chest Med*, v. 6, no. 4, p. 651-661.

Fletcher C, Peto R, Tinker R, Speitzer FE. The Natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema. Oxford: Oxford UniversityPress . 1976.

Ref Type: In Press

Gayan-Ramirez, G., and M. Decramer, 2002, Effects of mechanical ventilation on diaphragm function and biology: *European Respiratory Journal*, v. 20, no. 6, p. 1579-1586.

Giles, T. L., T. J. Lasserson, B. J. Smith, J. White, J. Wright, and C. J. Cates, 2006, Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults: *Cochrane.Database.Syst.Rev*, no. 1, p. CD001106.

Gladwin, M. T., and D. J. Pierson, 1998, Mechanical ventilation of the patient with severe chronic obstructive pulmonary disease: Intensive Care Med., v. 24, no. 9, p. 898-910.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Executive Summary: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2009 <http://www.goldcopd.com>; letzter Aufruf 01.11.2011. 2009.

Ref Type: Generic

Greulich, T., R. Koczulla, C. Vogelmeier, and R. Bals, 2009, Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) als Systemerkrankung: Dtsch med Wochenschr, v. 134, no. 23, p. 1231-1235.

Halbert, R. J., J. L. Natoli, A. Gano, E. Badamgarav, A. S. Buist, and D. M. Mannino, 2006, Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis: European Respiratory Journal, v. 28, no. 3, p. 523-532.

Hoffman, R. A., P. Ershowsky, and B. P. Krieger, 1989, Determination of auto-PEEP during spontaneous and controlled ventilation by monitoring changes in end-expiratory thoracic gas volume: Chest, v. 96, no. 3, p. 613-616.

Hu, G., Y. Zhou, J. Tian, W. Yao, J. Li, B. Li, and P. Ran, 2010, Risk of chronic obstructive pulmonary disease from exposure to biomass smoke: A meta-analysis: Chest.

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications. Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine . 2007.

Ref Type: In Press

Jenkinson, C., R. J. Davies, R. Mullins, and J. R. Stradling, 1999, Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial: The Lancet, v. 353, no. 9170, p. 2100-2105.

Joos, G. F., and P. J. Barnes, 2010, Inflammatory airway diseases and clinical allergy: European Respiratory Journal, v. 35, no. 6, p. 1197-1199.

Jubran, A., 1999, Advances in Respiratory Monitoring During Mechanical Ventilation*: Chest, v. 116, no. 5, p. 1416-1425.

Kabitz, H. J., and W. Windisch, 2007, Respiratory muscle testing: state of the art: Pneumologie, v. 61, no. 9, p. 582-587.

Kakkar, R. K., and R. B. Berry, 2007, Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea: Chest, v. 132, no. 3, p. 1057-1072.

Kesper K. Autopeep-Studie: Auswertung der Studienaufzeichnung. 2009.

Ref Type: Generic

Khilnani, G. C., and A. Banga, 2008, Noninvasive ventilation in patients with chronic obstructive airway disease: *Int.J Chron.Obstruct.Pulmon.Dis.*, v. 3, no. 3, p. 351-357.

Koczulla, R., N. Bittkowski, J. Andress, T. Greulich, S. Schroth, V. Kotke, C. Vogelmeier, and R. Bals, 2008, Das Deutsche Register fuer Personen mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel - eine Ressource fuer die Versorgungsforschung: *Pneumologie*, v. 62, no. 11, p. 655-658.

Koehler, D., M. Pfeifer, and C. Criege, 2006, Pathophysiological basis of mechanical ventilation: *Pneumologie*, v. 60, no. 2, p. 100-110.

Koehler, U., H. F. Becker, V. Gross, C. Reinke, T. Penzel, H. Schaefer, and C. Vogelmeier, 2003, Warum ist die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ein kardiovaskulaerer Risikofaktor?: *Zeitschrift für Kardiologie*, v. 92, no. 12, p. 977-984.

Koehnlein, T., and T. Welte, 2008, Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment: *The American Journal of Medicine*, v. 121, no. 1, p. 3-9.

Kohansal, R., P. Martinez-Camblor, A. Agusti, A. S. Buist, D. M. Mannino, and J. B. Soriano, 2009, The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort: *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, v. 180, no. 1, p. 3-10.

Konrad, F., T. Schreiber, D. Brecht-Kraus, and M. Georgieff, 1994, Mucociliary transport in ICU patients: *Chest*, v. 105, no. 1, p. 237-241.

Krachman, S. L., W. Chatila, U. J. Martin, I. Permut, G. E. D'Alonzo, J. P. Gaughan, A. L. Sternberg, D. Ciccolella, and G. J. Criner, 2011, Physiologic Correlates of Sleep Quality in Severe Emphysema: COPD.

Kribbs, N. B., A. I. Pack, L. R. Kline, J. E. Getsy, J. S. Schuett, J. N. Henry, G. Maislin, and D. F. Dinges, 1993, Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea: *Am Rev Respir Dis.*, v. 147, no. 5, p. 1162-1168.

Krieger, B. P., 2009, Hyperinflation and intrinsic positive end-expiratory pressure: less room to breathe: *Respiration*, v. 77, no. 3, p. 344-350.

Kuhlmann, U., F. G. Bormann, and H. F. Becker, 2009, Obstructive sleep apnoea: clinical signs, diagnosis and treatment: *Nephrol.Dial.Transplant.*, v. 24, no. 1, p. 8-14.

Lam, J. C., S. K. Sharma, and B. Lam, 2010, Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology & natural history: *Indian J Med Res.*, v. 131, p. 165-170.

Larsen R., and Ziegenfuß T., 2009, *Beatmung: Grundlagen und Praxis* Springer Medizin Verlag Heidelberg.

Lightowler, J. V., J. A. Wedzicha, M. W. Elliott, and F. S. Ram, 2003, Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis: *BMJ*, v. 326, no. 7382, p. 185.

LUNDBAECK, B. et al., 2003, Not 15 But 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies: *Respiratory Medicine*, v. 97, no. 2, p. 115-122.

Machado, M.-C. L., W. M. Vollmer, S. M. Togeiro, A. L. Bilderback, M.-V. C. Oliveira, F. S. Leitão, F. Queiroga, G. Lorenzi-Filho, and J. A. Krishnan, 2010, CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD: *European Respiratory Journal*, v. 35, no. 1, p. 132-137.

MacNee, W., 2005, Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: *Proceedings of the American Thoracic Society*, v. 2, no. 4, p. 258-266.

MacNee, W., J. Maclay, and D. McAllister, 2008, Cardiovascular Injury and Repair in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: *Proceedings of the American Thoracic Society*, v. 5, no. 8, p. 824-833.

Man, W. D., P. Kemp, J. Moxham, and M. I. Polkey, 2009, Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations: *Clinical Science*, v. 117, no. 7, p. 251-264.

Mannino, D. M., and A. S. Buist, 2007, Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends: *Lancet*, v. 370, no. 9589, p. 765-773.

Marin, J. M., S. J. Carrizo, C. Casanova, P. Martinez-Camblor, J. B. Soriano, A. G. N. Agusti, and B. R. Celli, 2009, Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index: *Respiratory Medicine*, v. 103, no. 3, p. 373-378.

Marin, J. M., J. B. Soriano, S. J. Carrizo, A. Boldova, and B. R. Celli, 2010, Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea: The Overlap Syndrome: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 182, no. 3, p. 325-331.

Martins, A. B., S. Tufik, and S. M. G. P. T. Moura, 2007, Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, p. 93-100.

Mehta, S., and N. S. Hill, 2001, Noninvasive ventilation: *Am J Respir Crit Care Med*, v. 163, no. 2, p. 540-577.

MILIC-EMILI, J., J. MEAD, J. M. TURNER, and E. M. GLAUSER, 1964, Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons: *J Appl. Physiol*, v. 19, p. 207-211.

Nava, S., N. Ambrosino, F. Rubini, C. Fracchia, C. Rampulla, G. Torri, and E. Calderini, 1993, Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD: *Chest*, v. 103, no. 1, p. 143-150.

Nici, L. et al., 2006, American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 173, no. 12, p. 1390-1413.

Niewoehner, D. E., 2010, Outpatient Management of Severe COPD: The New England Journal of Medicine, v. 362, no. 15, p. 1407-1416.

O'Donoghue, F. J., P. G. Catcheside, A. S. Jordan, A. D. Bersten, and R. D. McEvoy, 2002, Effect of CPAP on intrinsic PEEP, inspiratory effort, and lung volume in severe stable COPD: Thorax, v. 57, no. 6, p. 533-539.

Oba, Y., and G. A. Salzman, 2000, Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury: N Engl J Med, v. 343, no. 11, p. 813-814.

Olejniczak, P. W., and B. J. Fisch, 2003, Sleep disorders: The Medical clinics of North America, v. 87, no. 4, p. 803-833.

Owens, R. L., and A. Malhotra, 2010, Sleep-Disordered Breathing and COPD: The Overlap Syndrome: Respir Care, v. 55, no. 10, p. 1333-1346.

Paul L.Marino, 2008, Das ICU-Buch: praktische Intensivmedizin Elsevier,Urban&FischerVerlag.

Peter H, Penzel T, and Peter JH, 2007, Enzyklopädie der Schlafmedizin.

Petrof, B. J., R. J. Kimoff, R. D. Levy, M. G. Cosio, and S. B. Gottfried, 1991, Nasal continuous positive airway pressure facilitates respiratory muscle function during sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease: Am Rev Respir Dis., v. 143, no. 5 Pt 1, p. 928-935.

Petrof, B. J., M. Legare, P. Goldberg, J. MILIC-EMILI, and S. B. Gottfried, 1990, Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease: Am.Rev.Respir.Dis., v. 141, no. 2, p. 281-289.

Plant, P. K., J. L. Owen, and M. W. Elliott, 2000, Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial: Lancet, v. 355, no. 9219, p. 1931-1935.

Plant, P. K., J. L. Owen, and M. W. Elliott, 2001, Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome: Thorax, v. 56, no. 9, p. 708-712.

Punjabi, N. M., 2008, The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea: Proceedings of the American Thoracic Society, v. 5, no. 2, p. 136-143.

Purro, A., L. Appendini, G. A. De, M. Gudjonsdottir, C. F. Donner, and A. Rossi, 2000, Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients: Am J Respir Crit Care Med, v. 161, no. 4 Pt 1, p. 1115-1123.

Purro, A., L. Appendini, A. Patessio, S. Zanaboni, M. Gudjonsdottir, A. Rossi, and C. F. Donner, 1998, Static intrinsic PEEP in COPD patients during spontaneous breathing: *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, v. 157, no. 4 Pt 1, p. 1044-1050.

Rabe, K. F. et al., 2007, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 176, no. 6, p. 532-555.

Rechtschaffen and Kales. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; 1968.

Ref Type: Generic

Redline, S. et al., 2010, Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea and Incident Stroke: The Sleep Heart Health Study: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 182, no. 2, p. 269-277.

Rello, J., D. A. Ollendorf, G. Oster, M. Vera-Llonch, L. Bellm, R. Redman, and M. H. Kollef, 2002, Epidemiology and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large US Database*: *Chest*, v. 122, no. 6, p. 2115-2121.

Rennard, S. I., and J. r. Vestbo, 2006, COPD: the dangerous underestimate of 15%: *The Lancet*, v. 367, no. 9518, p. 1216-1219.

Rieger, M., E. Di Martino, and M. Westhofen, 2004, Konservative Behandlung bei leichtgradiger obstruktiver Schlafapnoe: Vergleich medikamentöser Therapie und nasaler Beatmung: *Laryngo-Rhino-Otol*, v. 83, no. 05, p. 324,329.

Roehrs, T., 2000, Sleep physiology and pathophysiology: *Clinical Cornerstone*, v. 2, no. 5, p. 1-12.

Rossi, A., and S. Khirani, 2009, Intrinsic PEEP and the airbag effect: *Respiration*, v. 77, no. 3, p. 256-258.

Rossi, A., G. Polese, G. Brandi, and G. Conti, 1995, Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi): *Intensive Care Med.*, v. 21, no. 6, p. 522-536.

Salvi, S. S., and P. J. Barnes, 2009, Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers: *The Lancet*, v. 374, no. 9691, p. 733-743.

Sassani, A., L. J. Findley, M. Kryger, E. Goldlust, C. George, and T. M. Davidson, 2004, Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome: *Sleep*, v. 27, no. 3, p. 453-458.

Schneider, C., S. S. Jick, U. Bothner, and C. R. Meier, 2010, COPD and the Risk of Depression: *Chest*, v. 137, no. 2, p. 341-347.

Schoenhofer, B., and A. Jerrentrup, 2009, Beatmungskonzepte bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD): Dtsch med Wochenschr, v. 134, no. 18, p. 938-943.

Schoenhofer, B., R. Kuhlen, P. Neumann, M. Westhoff, C. Berndt, and H. Sitter, 2008a, Non-invasive ventilation as treatment for acute respiratory insufficiency. Essentials from the new S3 guidelines: Anaesthesist, v. 57, no. 11, p. 1091-1102.

Schoenhofer, B., H. Sitter, R. Kuhlen. S3 - Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. 2008b. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.; Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich-Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF).

Ref Type: Report

Schonhofer, B., and S. Sortor-Leger, 2002, Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation: European Respiratory Journal, v. 20, no. 4, p. 1029-1036.

Seemungal, T. A., J. R. Hurst, and J. A. Wedzicha, 2009, Exacerbation rate, health status and mortality in COPD--a review of potential interventions: Int.J Chron.Obstruct.Pulmon.Dis., v. 4, p. 203-223.

Sethi, S., P. Mallia, and S. L. Johnston, 2009, New Paradigms in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease II: Proceedings of the American Thoracic Society, v. 6, no. 6, p. 532-534.

Sethi, S., and T. F. Murphy, 2008, Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The New England Journal of Medicine, v. 359, no. 22, p. 2355-2365.

Sharafkhaneh, A., G. Jayaraman, T. Kaleekal, H. Sharafkhaneh, and M. Hirshkowitz, 2009, Sleep disorders and their management in patients with COPD: Therapeutic Advances in Respiratory Disease, v. 3, no. 6, p. 309-318.

Similowski, T., A. Agusti, W. MacNee, and B. Schonhofer, 2006, The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD: European Respiratory Journal, v. 27, no. 2, p. 390-396.

Sin, D. D., and S. F. Man, 2008, Impact of cancers and cardiovascular diseases in chronic obstructive pulmonary disease: Curr.Opin.Pulm.Med, v. 14, no. 2, p. 115-121.

Sin, D. D., and S. F. P. Man, 2005, Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality: Proceedings of the American Thoracic Society, v. 2, no. 1, p. 8-11.

Sinderby, C., P. Navalesi, J. Beck, Y. Skrobik, N. Comtois, S. Friberg, S. B. Gottfried, and L. Lindstrom, 1999, Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure: Nat Med, v. 5, no. 12, p. 1433-1436.

Soler-Cataluna, J. J., M. A. Martinez-Garcia, P. Roman Sanchez, E. Salcedo, M. Navarro, and R. Ochando, 2005, Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: *Thorax*, v. 60: p. 925-931.

Spencer, L. M., J. A. Alison, and Z. J. McKeough, 2010, Maintaining benefits following pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial: *European Respiratory Journal*, v. 35, no. 3, p. 571-577.

Staats, B. A., H. W. Bonekat, C. D. Harris, and K. P. Offord, 1984, Chest wall motion in sleep apnea: *Am.Rev.Respir.Dis.*, v. 130, no. 1, p. 59-63.

Stockley, R. A., D. Mannino, and P. J. Barnes, 2009, Burden and Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Proceedings of the American Thoracic Society, v. 6, no. 6, p. 524-526.

Sue, R. D., and I. Susanto, 2003, Long-term complications of artificial airways: *Clin.Chest Med*, v. 24, no. 3, p. 457-471.

Sullivan, C. E., F. G. Issa, M. Berthon-Jones, and L. Eves, 1981, Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares: *Lancet*, v. 1, no. 8225, p. 862-865.

Tobin, M. J., G. Jenouri, S. Birch, B. Lind, H. Gonzalez, T. Ahmed, and M. A. Sackner, 1983, Effect of positive end-expiratory pressure on breathing patterns of normal subjects and intubated patients with respiratory failure: *Crit Care Med.*, v. 11, no. 11, p. 859-867.

Valipour, A., P. Lavie, H. Lothaller, I. Mikulic, and O. C. Burghuber, 2011, Sleep profile and symptoms of sleep disorders in patients with stable mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease: *Sleep Med.*, v. 12, no. 4, p. 367-372.

Vargas F., Thille A., Lyazidi A, and Brochard L., 2012, NIV for acute respiratory failure: modes of ventilation and ventilators : Noninvasive Ventilation, *European Respiratory Society Monograph* 2008; v. 41, p. 154-172.

Vogelmeier, C. et al., 2007a, Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft fuer Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD): *Pneumologie*, v. 61, no. 05, p. e1-e40.

Vogelmeier, C. et al., 2007b, Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft fuer Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD): *Pneumologie*, v. 61, no. 05, p. e1-e40.

Vogelmeier, C., B. Hederer, T. Glaab, H. Schmidt, M. P. Rutten-van Molken, K. M. Beeh, K. F. Rabe, and L. M. Fabbri, 2011, Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD: *N.Engl.J.Med.*, v. 364, no. 12, p. 1093-1103.

Vrieze, A., M. de Greef, P. Wykstra, and J. Wempe, 2007, Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass: *Osteoporosis International*, v. 18, no. 9, p. 1197-1202.

Weitzenblum, E., A. Chaouat, R. Kessler, and M. Canuet, 2008, Overlap Syndrome: Obstructive Sleep Apnea in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: *Proceedings of the American Thoracic Society*, v. 5, no. 2, p. 237-241.

Widmer, F., 2011, Comorbidity in heart failure.: *Ther.Umsch.*, v. 68, no. 2, p. 103-106.

Winck, J. C., L. F. Azevedo, A. Costa-Pereira, M. Antonelli, and J. C. Wyatt, 2006, Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema--a systematic review and meta-analysis: *Crit Care*, v. 10, no. 2, p. R69.

Windisch, W., and C. P. Criée, 2010, Pathophysiologie und Grundlagen des respiratorischen Versagens: *Der Pneumologe*, v. 7, no. 2, p. 74-80.

World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: part 2, causes of death, World Health Organization (2008), http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_part2.pdf letzter Aufruf 02.05.2010. 2008.

Ref Type: Online Source

Young, R. P., R. Hopkins, and T. E. Eaton, 2007, Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes: *European Respiratory Journal*, v. 30, no. 4, p. 616-622.

8. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die im Folgenden aufgeführten Damen und Herren in Marburg:

Aumüller, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Baumann, Berger, Bien, Czubayko, Daut, Görg C., Görg K., Gress, Grimm, Hertl, Hoyer, Jerrentrup A., Kann, Kill, Kim-Berger, Klose, Köhler, Koolmann, Leonhardt, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Meisner, Moll, Mutters, Neubauer, Oertel, Plant, Preisig-Müller, Renz, Richter, Röhm, Roeper, Rothmund, Schäfer, Seitz, Steiniger, Stiller, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wulf, Wündisch, Zemlin

9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Ulrich Köhler für die freundliche Überlassung der Arbeit und seiner Unterstützung und Förderung bedanken.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Andreas Jerrentrup, der mich während der ganzen Zeit mit großem Engagement betreut hat, mir viele wertvolle Anregungen für meine Arbeit vermittelt und es mit seiner positiven Art immer wieder geschafft hat, meine Ängste aufzufangen und mich zu motivieren.

Dr. Karl Kesper und Diplom-Psychologen Thomas Ploch danke ich für die Unterstützung, Beratung und geduldiges Erklären bei der technischen Durchführung und statistischen Auswertung der Studie.

Desweiteren bedanke ich mich bei den MTAs des Schlaflabors für die Unterstützung bei den Auswertungen der Polysomnographien.

Auch möchte ich mich bei den Patienten für ihre Geduld und Kooperationsbereitschaft bei den durchgeführten Untersuchungen bedanken.

Meinem Freund Tobias Huber danke ich für die ermutigende moralische Unterstützung und für die wertvolle Kritik beim Korrekturlesen der Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt abschließend meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglicht und mich in jeglicher Hinsicht auf diesem Weg unterstützt haben.